



**TUGAS AKHIR – SS141501**

**ANALISIS SURVIVAL PADA PASIEN PENDERITA  
KANKER SERVIKS DI RSUD dr.SOETOMO  
SURABAYA MENGGUNAKAN *STRATIFIED COX*  
DAN *EXTENDED COX***

**NURIKE RIYANDIANCI  
NRP 1313 100 011**

**Dosen Pembimbing  
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
Shofi Andari, S.Stat, M.Si**

**PROGRAM STUDI SARJANA  
DEPARTEMEN STATISTIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2017**



**TUGAS AKHIR – SS141501**

**ANALISIS SURVIVAL PADA PASIEN PENDERITA  
KANKER SERVIKS DI RSUD dr. SOETOMO  
SURABAYA MENGGUNAKAN *STRATIFIED COX*  
DAN *EXTENDED COX***

**NURIKE RIYANDIANCI  
NRP 1313 100 011**

**Dosen Pembimbing  
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
Shofi Andari, S.Stat, M.Si**

**PROGRAM STUDI SARJANA  
DEPARTEMEN STATISTIKA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2017**



**FINAL PROJECT – SS141501**

**SURVIVAL ANALYSIS OF CERVICAL CANCER  
PATIENTS IN RSUD dr. SOETOMO SURABAYA  
USING STRATIFIED COX AND EXTENDED COX**

**NURIKE RIYANDIANCI  
NRP 1313 100 011**

**Supervisor  
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
Shofi Andari, S.Stat, M.Si**

**UNDERGRADUATE PROGRAMME  
DEPARTMENT OF STATISTICS  
FACULTY OF MATHEMATICS AND NATURAL SCIENCES  
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER  
SURABAYA 2017**

## LEMBAR PENGESAHAN

### ANALISIS SURVIVAL PADA PASIEN PENDERITA KANKER SERVIKS DI RSUD dr.SOETOMO SURABAYA MENGGUNAKAN *STRATIFIED COX DAN EXTENDED COX*

#### TUGAS AKHIR

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Sains  
pada

Program Studi Sarjana Departemen Statistika  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Oleh :

**Nurike Riyandianci**  
NRP. 1313 100 011

Disetujui oleh Pembimbing:  
Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D.  
NIP. 19720923 199803 2 001

Shofi Andari, S.Stat, M.Si  
NIP. 19871207 201404 2 001



Mengetahui,  
Kepala Departemen

Dr. Suhartono

NIP. 19710929 199512 1 001

SURABAYA, JULI 2017

# **ANALISIS SURVIVAL PADA PASIEN PENDERITA KANKER SERVIKS DI RSUD dr. SOETOMO SURABAYA MENGGUNAKAN *STRATIFIED COX* DAN *EXTENDED COX***

**Nama Mahasiswa : Nurike Riyandianci**  
**NRP : 1313 100 011**  
**Departemen : Statistika**  
**Dosen pembimbing 1 : Santi Wulan Purnami, M.Si,  
Ph.D**  
**Dosen pembimbing 2 : Shofi Andari, S.Si, M.Si**

## **Abstrak**

*Kanker serviks merupakan penyebab utama kematian wanita di Indonesia dan menempati peringkat teratas di antara berbagai jenis kanker. Keberhasilan penanganan kanker serviks salah satunya dapat dilihat dari probabilitas ketahanan hidup kanker serviks. Penelitian ini mengangkat permasalahan ketahanan hidup pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya menggunakan model cox stratifikasi dan extended yang didasarkan pada tujuh faktor yaitu usia, status perkawinan, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia. Dari hasil model cox stratifikasi diperoleh faktor yang berpengaruh signifikan yaitu komplikasi dengan nilai hazard ratio sebesar 11,075. Berdasarkan hasil analisis dengan menggunakan extended cox didapatkan variabel yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup 1 tahun penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo adalah jenis pengobatan berupa kemoterapi dan transfusi PRC, dan adanya komplikasi pada penderita. Hazard Ratio jenis pengobatan 4 sebesar 1,129 dan komplikasi sebesar 23,593.*

***Kata Kunci : Analisis Survival, Cox Extended, Cox Stratifikasi, Hazard Ratio, Kanker Serviks.***

*( Halaman ini sengaja dikosongkan )*

# **SURVIVAL ANALYSIS OF CERVICAL CANCER PATIENTS IN RSUD dr. SOETOMO SURABAYA USING STRATIFIED COX AND EXTENDED COX**

**Name** : Nurike Riyandianci  
**Student's Number** : 1313 100 011  
**Department** : Statistics  
**Supervisor 1** : Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D  
**Supervisor 2** : Shofi Andari, S.Stat, M.Si

## **Abstract**

*Cervical cancer is the highest death causes of women in Indonesia and the top ranked among the various types of cancer diseases. One of successful handling on cervical cancer is can be seen by the probability number of survivors. This study raised the problem of survival of cervical cancer patients in dr. Soetomo Surabaya hospital used a stratification and extended cox model based on seven factors: age, marital status, stage, type of treatment, comorbidity, complication, and anemia status. From the result of cox stratification model was obtained that factor which has significant effect was complication of hazard ratio value equal to 11.075. Based on the result of analysis by using extended cox method was obtained that significantly variables which affected survival of cervical cancer patients for a year in dr Soetomo were the type of treatment such as chemotherapy and transfusion PRC, and complication in patients. Hazard ratio of variable type of treatment 4 at 1.129 and complication treatment is 23.593.*

**Keywords** : *Cervical Cancer, Extended Cox, Hazard Ratio, Survival Analysis, Stratified Cox.*

*( Halaman ini sengaja dikosongkan )*



## KATA PENGANTAR

Puji Syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik serta hidayah-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan Tugas Akhir yang berjudul **“Analisis Survival pada Pasien Penderita Kanker Serviks di RSUD dr.Soetomo Surabaya Menggunakan *Stratified Cox* dan *Extended Cox*”**. Terima kasih kepada :

1. Bapak Dr. Suhartono selaku Kepala Departemen Statistika dan Bapak Dr. Sutikno selaku Ketua Program Studi S1 Statistika ITS yang telah memberikan banyak fasilitas sehingga membantu penyelesaian Tugas Akhir ini.
2. Ibu Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D dan Ibu Shofi Andari, S.Stat, M.Si selaku dosen pembimbing Tugas Akhir yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama menyusun Tugas Akhir.
3. Bapak Dr. Purhadi, M.Sc dan Bapak Dr.rer.pol Dedi Dwi Prastyo selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran dalam penyusunan Tugas Akhir.
4. Agus Priyanto dan Sri Sumardiyani selaku orang tua, Adik Fauzan Algani yang telah memberikan do’a, dukungan serta motivasi kepada penulis untuk menyelesaikan Tugas Akhir dengan baik.
5. Teman-teman tercinta (Tannia, Tiwi, Devi, Enjel, Elzub, Ria, dan Vina) yang telah memberikan semangat dan cinta dalam setiap kebersamaan kepada penulis untuk dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini serta semua relasi, dan berbagai pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu per satu yang telah membantu dalam penulisan laporan ini.

Penulis berharap hasil Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi semua pihak. Semoga kebaikan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis dibalas oleh Allah SWT.

Surabaya, Juli 2017  
Penulis

*( Halaman ini sengaja dikosongkan )*

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>ii</b>
<b><i>TITLE PAGE</i>.....</b>	<b>iii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vii</b>
<b><i>ABSTRACT</i> .....</b>	<b>ix</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xix</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xxi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat.....	4
1.5 Batasan Masalah.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1 Analisis Ketahanan Hidup.....	5
2.2.1 Waktu Ketahanan .....	5
2.2.2 Data Tersensor .....	5
2.2 Fungsi Survival dan Fungsi <i>Hazard</i> .....	7
2.3 Pengujian Kaplan-Meier dan Log-Rank.....	10
2.4 Asumsi <i>Proportional Hazard</i> .....	12
2.5 Model Cox <i>Proportional Hazard</i> .....	14
2.6 Model Cox Stratifikasi.....	14
2.6.1 Pengujian Interaksi .....	16
2.6.2 Model Cox Stratifikasi tanpa Interaksi .....	16
2.6.3 Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi .....	20
2.7 Regresi Cox <i>Extended</i> .....	20
2.8 Kanker Serviks.....	23
2.9 Faktor Ketahanan Hidup Kanker Serviks .....	23

<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	27
3.1 Sumber Data .....	27
3.2 Kerangka Konsep.....	27
3.3 Variabel Penelitian.....	29
3.4 Tahapan Analisis Data .....	32
<b>BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN</b> .....	37
4.1 Karakteristik Pasien Kanker Serviks.....	37
4.1.1 Karakteristik Berdasarkan Usia .....	37
4.1.2 Karakteristik Berdasarkan Status Perkawinan.....	38
4.1.3 Karakteristik Berdasarkan Stadium .....	38
4.1.4 Karakteristik Berdasarkan Jenis Pengobatan.....	39
4.1.5 Karakteristik Berdasarkan Penyakit Penyerta .....	40
4.1.6 Karakteristik Berdasarkan Komplikasi .....	41
4.1.7 Karakteristik Berdasarkan Status Anemia.....	42
4.2 Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank.....	42
4.2.1 Faktor Usia .....	44
4.2.2 Faktor Status Perkawinan.....	45
4.2.3 Faktor Stadium .....	46
4.2.4 Faktor Jenis Pengobatan.....	48
4.2.5 Faktor Penyakit Penyerta .....	49
4.2.6 Faktor Komplikasi .....	50
4.2.7 Faktor Status Anemia.....	51
4.3 Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> (PH).....	53
4.3.1 Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Dengan Metode Grafik .....	53
4.3.2 Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Dengan Metode <i>Goodness Of Fit</i> .....	59
4.4 Pemodelan Regresi Cox Stratifikasi dengan Interaksi .....	60
4.5 Pembentukan Model Cox Stratifikasi .....	62
4.5.1 Estimasi Parameter dan Pengujian.....	63
4.5.2 Interpretasi Model Cox Stratifikasi.....	65
4.6 Pembentukan Model Cox <i>Extended</i> .....	67
4.6.1 Model Cox <i>Extended</i> dengan Fungsi Waktu .....	67
4.6.2 Model Cox <i>Extended</i> dengan Fungsi <i>Heaviside</i> .....	70
4.6.3 Pemilihan Model Cox <i>Extended</i> Terbaik .....	72

4.7 Pemilihan Model Terbaik dari Model Cox Stratifikasi dan Model <i>Extended</i> .....	73
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	75
5.1 Kesimpulan.....	75
5.2 Saran.....	75
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	77
<b>LAMPIRAN</b> .....	79
<b>BIODATA PENULIS</b> .....	105

*( Halaman ini sengaja dikosongkan )*

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<b>Gambar 2.1</b> Ilustrasi Kasus Data Tersensor Kanan.....	6
<b>Gambar 2.2</b> Kurva <i>Survivor Function</i> Secara Teori dan Secara Praktik .....	10
<b>Gambar 2.3</b> Ilustrasi Grafik $-\ln(-\ln S(t))$ .....	12
<b>Gambar 2.4</b> Ilustrasi Grafik <i>Observed versus Expected</i> .....	12
<b>Gambar 2.5</b> Ilustrasi Fungsi <i>Heaviside</i> .....	22
<b>Gambar 3.1</b> Kerangka Konsep .....	29
<b>Gambar 3.2</b> Tahapan Analisis Data.....	34
<b>Gambar 4.1</b> Kurva Survival Kaplan-Meier Penderita Kanker Serviks .....	43
<b>Gambar 4.2</b> Kurva Survival Kaplan-Meier Berdasarkan Usia .....	44
<b>Gambar 4.3</b> Kurva Survival Kaplan-Meier Berdasarkan Faktor Status Perkawinan .....	45
<b>Gambar 4.4</b> Kurva Survival Kaplan-Meier Berdasarkan Faktor Stadium.....	46
<b>Gambar 4.5</b> Kurva Survival Kaplan-Meier Berdasarkan Jenis Pengobatan.....	48
<b>Gambar 4.6</b> Kurva Survival Kaplan-Meier Berdasarkan Penyakit Penyerta.....	49
<b>Gambar 4.7</b> Kurva Survival Kaplan-Meier Berdasarkan Komplikasi.....	51
<b>Gambar 4.8</b> Kurva Survival Kaplan-Meier Berdasarkan Status Anemia .....	52
<b>Gambar 4.9</b> Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Status Perkawinan .....	53
<b>Gambar 4.10</b> Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Stadium .....	54
<b>Gambar 4.11</b> Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Jenis Pengobatan .....	55
<b>Gambar 4.12</b> Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Penyakit Penyerta.....	56

<b>Gambar 4.13</b> Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Komplikasi .....	57
<b>Gambar 4.14</b> Plot $\ln(-\ln\hat{S}(t))$ Penderita Berdasarkan Status Anemia .....	58



## DAFTAR TABEL

	Halaman
<b>Tabel 2.1</b> Bentuk Model dan <i>Hazard Ratio</i> dengan Satu Fungsi <i>Heaviside</i> .....	23
<b>Tabel 2.3</b> Stadium Klinis Kanker Serviks.....	25
<b>Tabel 3.1</b> Variabel Dependen Penelitian .....	30
<b>Tabel 3.2</b> Variabel Independen Penelitian .....	30
<b>Tabel 3.3</b> Struktur Data Penelitian .....	31
<b>Tabel 4.1</b> Statistika Deskriptif Usia Pasien.....	37
<b>Tabel 4.2</b> Tabulasi Silang Status Perkawinan dengan Status Pasien .....	38
<b>Tabel 4.3</b> Tabulasi Silang Stadium dengan Status Pasien .....	39
<b>Tabel 4.4</b> Tabulasi Silang Jenis Pengobatan dengan Status Pasien .....	40
<b>Tabel 4.5</b> Tabulasi Silang Penyakit Penyerta dengan Status Pasien .....	40
<b>Tabel 4.6</b> Tabulasi Silang Komplikasi dengan Status Pasien .	41
<b>Tabel 4.7</b> Tabulasi Silang Status Anemia dengan Status Pasien .....	42
<b>Tabel 4.8</b> Uji Log-Rank Faktor Usia .....	44
<b>Tabel 4.9</b> Uji Log-Rank Faktor Status Perkawinan.....	46
<b>Tabel 4.10</b> Uji Log-Rank Faktor Stadium .....	47
<b>Tabel 4.11</b> Uji Log-Rank Faktor Jenis Pengobatan.....	48
<b>Tabel 4.12</b> Uji Log-Rank Faktor Penyakit Penyerta .....	50
<b>Tabel 4.13</b> Uji Log-Rank Faktor Komplikasi .....	51
<b>Tabel 4.14</b> Uji Log-Rank Faktor Status Anemia.....	52
<b>Tabel 4.15</b> Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> dengan <i>Goodness of Fit Test</i> .....	59
<b>Tabel 4.16</b> Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi .....	60
<b>Tabel 4.17</b> Hasil Pengujian Interaksi .....	63
<b>Tabel 4.18</b> Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi.....	63
<b>Tabel 4.19</b> <i>Hazard Ratio</i> Model Cox Stratifikasi .....	65

<b>Tabel 4.20</b>	Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi Waktu.....	67
<b>Tabel 4.21</b>	Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> Signifikan dengan Fungsi Waktu.....	68
<b>Tabel 4.22</b>	<i>Hazard Ratio</i> Variabel Signifikan .....	69
<b>Tabel 4.23</b>	Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> dengan Fungsi <i>Heaviside</i> .....	70
<b>Tabel 4.24</b>	Estimasi Parameter Model <i>Cox Extended</i> Signifikan dengan Fungsi <i>Heaviside</i> .....	71
<b>Tabel 4.25</b>	<i>Hazard Ratio</i> Model <i>Heaviside</i> .....	72
<b>Tabel 4.26</b>	Perbandingan Akurasi Model <i>Cox Extended</i> .....	72
<b>Tabel 4.27</b>	Perbandingan Akurasi Model.....	73

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>Lampiran 1.</b> Data Waktu Survival Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya Beserta Tujuh Faktor yang Diduga Mempengaruhinya .....	79
<b>Lampiran 2.</b> <i>Syntax</i> SAS untuk Membuat Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank.....	80
<b>Lampiran 3.</b> <i>Syntax</i> SAS Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Secara Grafik.....	82
<b>Lampiran 4.</b> <i>Syntax</i> SAS Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Menggunakan <i>Goodness of Fit</i> .....	85
<b>Lampiran 5.</b> <i>Syntax</i> SAS Pemodelan Cox Stratifikasi tanpa Interaksi .....	86
<b>Lampiran 6.</b> <i>Syntax</i> SAS Pemodelan Cox Stratifikasi dengan Interaksi .....	86
<b>Lampiran 7.</b> <i>Syntax</i> SAS Pengujian Interaksi Pada Model Cox Stratifikasi .....	88
<b>Lampiran 8.</b> <i>Syntax</i> SAS Regresi Cox <i>Extended</i> .....	88
<b>Lampiran 9.</b> Output SAS Uji Log-Rank .....	89
<b>Lampiran 10.</b> Output Pengujian Asumsi <i>Proportional Hazard</i> Menggunakan metode GOF .....	91
<b>Lampiran 11.</b> Output SAS Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi tanpa Interaksi .....	92
<b>Lampiran 12.</b> Output SAS Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi .....	93
<b>Lampiran 13.</b> Output SAS Uji Interaksi Pada Model Cox Stratifikasi .....	96
<b>Lampiran 14.</b> Output Model <i>Cox Extended</i> Menggunakan Fungsi Waktu (Seluruh Variabel).....	97
<b>Lampiran 15.</b> Output Model Cox <i>Extended</i> Fungsi Waktu Variabel Signifikan.....	99
<b>Lampiran 16.</b> Output Model Cox <i>Extended</i> Menggunakan Fungsi <i>Heaviside</i> .....	100

<b>Lampiran 17.</b>	Output Model Cox <i>Extended</i> Menggunakan Fungsi <i>Heaviside</i> Variabel Signifikan.....	101
<b>Lampiran 18.</b>	Surat Pernyataan Data Sekunder.....	103
<b>Lampiran 19.</b>	Kode Etik RSUD dr. SOETOMO Surabaya.....	104

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker serviks merupakan penyebab utama kematian wanita di Indonesia dan menempati peringkat teratas di antara berbagai jenis kanker yang menyebabkan kematian perempuan di seluruh dunia. Setiap tahunnya, lebih dari 270.000 perempuan meninggal karena kanker serviks (WHO, 2013). Kanker serviks ataupun lebih dikenali sebagai kanker leher rahim adalah tumor ganas yang tumbuh di dalam leher rahim atau serviks yang merupakan bagian terendah dari rahim yang menempel pada vagina. Sebanyak 90% penyebab kanker serviks berasal dari sel skuamosa yang melapisi serviks dan 10% berasal dari sel kelenjar penghasil lendir pada saluran serviks yang menuju ke dalam rahim. Jika sel serviks terus membelah maka akan terbentuk suatu masa jaringan yang disebut tumor yang bisa bersifat jinak atau ganas. Kanker serviks biasanya menyerang wanita berusia 35-55 tahun dimana wanita yang telah menderita penyakit tersebut sudah dalam stadium lanjut yaitu pada saat stadium 3 atau 4 sehingga tidak bisa dilakukan upaya untuk penyembuhan. Kanker serviks dapat dicegah apabila rutin melakukan test pendeteksian lebih awal (Rasjidi, 2012). HPV merupakan asal muasal dari penyebab kanker leher rahim atau kanker serviks. Lebih dari 90% kanker serviks jenis skuamosa mengandung DNA virus HPV dan 10% kanker serviks berhubungan dengan HPV tipe 16. HPV adalah virus DNA yang menginfeksi sel-sel epitel (kulit dan mukosa). Infeksi HPV umumnya terjadi setelah wanita melakukan hubungan seksual dan terjadi pada usia sekitar 25 tahun. Selama hidupnya, hampir kebanyakan wanita dan laki-laki pernah terkena infeksi HPV dan 80 persen dari wanita terkena infeksi sebelum umur 50 tahun. Sebagian infeksi HPV bersifat hilang timbul sehingga tidak terdeteksi dalam kurun waktu 2 tahun setelah infeksi (WHO, 2013).

Menurut (Gayatri, 2002), salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan pengobatan kanker serviks

adalah probabilitas ketahanan hidup pasien yang dapat diukur selama satu tahun. Selain itu, ahli kedokteran juga menggunakan probabilitas ketahanan hidup untuk memperkirakan lama hidup pasien setelah didiagnosis mengidap kanker serviks. Probabilitas ketahanan hidup pasien yang menderita kanker serviks selama satu tahun adalah 87% (American Cancer Society, 2014).

Analisis ketahanan hidup adalah analisis mengenai data yang diperoleh dari catatan waktu yang dicapai suatu obyek sampai terjadinya peristiwa tertentu yang disebut sebagai *failure event* (Kleinbaum & Klein, 2012). Ada beberapa metode yang dapat digunakan dalam analisis ketahanan hidup dimana metode-metode yang dapat digunakan adalah metode nonparametrik dengan menggunakan estimasi Kaplan-Meier. Salah satu model regresi semiparametrik yang sering digunakan dalam penelitian analisis survival adalah model Cox *propotional hazard* yang memiliki asumsi *propotional hazard*. Asumsi tersebut merupakan asumsi dimana nilai *hazard ratio* konstan sepanjang waktu. *Hazard ratio* sebagai pengaruh yang dapat dilihat berupa perbandingan dari dua objek dengan kondisi yang berbeda (Aini, 2011). Seringkali waktu dapat menyebabkan perubahan pada *hazard ratio*, sehingga diperlukan pengujian terhadap asumsi *propotional hazard*, apabila asumsi tersebut tidak terpenuhi maka diperlukan metode alternatif untuk memodelkan uji ketahanan hidup, salah satunya yaitu *extended Cox* dan *stratified Cox* dimana *extended Cox* merupakan model yang melibatkan variabel bergantung waktu. Jika variabel bergantung pada waktu maka diperlukan adanya interaksi antara fungsi waktu dan variabel prediktor tersebut sedangkan *stratified Cox* adalah modifikasi dari model Cox *proportional hazard* yang memberikan perhatian atau mengontrol variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dengan membuat stratifikasi variabel yang tidak memenuhi asumsi tersebut (Kleinbaum & Klein, 2012).

Berdasarkan penelitian yang telah berkembang didapatkan beberapa faktor yang dapat memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks, diantaranya adalah usia pasien (Gayatri, 2002).

Menurut (Wijayanti, 2014) terkait dengan faktor-faktor yang memengaruhi ketahanan hidup kanker serviks menyebutkan bahwa faktor-faktor yang memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks adalah stadium kanker serviks, anemia, dan kelengkapan pengobatan. Stadium memengaruhi ketahanan hidup kanker serviks, selain itu anemia dan kelengkapan pengobatan juga merupakan faktor yang memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks, sedangkan penelitian yang dilakukan oleh (Inayati, 2015) menyebutkan bahwa komplikasi merupakan faktor yang memengaruhi waktu survival pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Selain itu, menurut penelitian (Afifah, 2016) tentang ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya tahun 2014 menggunakan *extended Cox*, menjelaskan bahwa ada variabel yaitu stadium 4 tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* sehingga tidak dapat dilakukan analisis menggunakan *Cox proportional hazard*. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa pada stadium 4 memiliki probabilitas untuk meninggal karena kanker serviks bergantung pada waktu. Berdasarkan pemaparan di atas, akan dilakukan analisis survival pada penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2014 menggunakan *stratified Cox* dan *extended Cox* untuk memodelkan ketahanan hidup penderita kanker serviks dimana pemilihan model terbaik dilihat dari kriteria AIC terkecil.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan di atas dengan banyaknya kematian perempuan akibat kanker serviks maka peneliti ingin mengetahui faktor-faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks serta mendapatkan model terbaik dari kriteria AIC terkecil dengan menggunakan metode *stratified Cox* dan *extended Cox* pada pasien penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

### 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka tujuan penelitian kali ini adalah sebagai berikut.

1. Menggambarkan kurva survival pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya tahun 2014 dengan Kaplan-Meier dan menguji perbedaan waktu survival berdasarkan faktor-faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks dengan uji Log-Rank
2. Memodelkan data penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan menggunakan *stratified Cox* dan *extended Cox*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian kali ini adalah sebagai berikut.

1. Membantu peneliti dalam mengaplikasikan ilmu statistika mengenai analisis survival dengan model *stratified Cox* dan *extended Cox* pada disiplin ilmu kesehatan khususnya kanker serviks
2. Memberikan alternatif metode statistika pada data survival jika data tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dengan menggunakan model *stratified Cox* dan *extended Cox*.

### 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Data yang digunakan pada penelitian kali ini adalah data rekam medik pasien kanker serviks yang melakukan rawat inap di RSUD dr. Soetomo selama selang waktu satu tahun dengan awal penelitian (*start point*) dimulai pada 1 Januari 2014 dan akhir penelitian (*end point*) pada tanggal 31 Desember 2014
2. Tipe sensor yang digunakan adalah sensor kanan.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Analisis Ketahanan Hidup**

Analisis ketahanan hidup atau yang biasa disebut analisis survival merupakan kumpulan metode statistika dimana variabel yang diperhatikan adalah waktu sampai terjadinya peristiwa (*event*) yang biasa disebut waktu survival. Dalam hal ini *event* yang dimaksud adalah kematian, terjangkit penyakit, kambuh dari suatu penyakit, kesembuhan dan kejadian lainnya yang bisa terjadi pada seseorang (Kleinbaum & Klein, 2012).

##### **2.1.1 Waktu Ketahanan (*Survival Time*)**

Waktu yang menjadi perhatian dalam analisis survival disebut waktu survival ( $T$ ) sebab menunjukkan waktu seorang individu dapat *survive* dalam periode pengamatan tertentu, sedangkan *event* dapat dianggap sebagai suatu kegagalan atau *failure* ( $d$ ) sebab kejadian yang biasanya diperhatikan adalah mengenai kematian, penyakit dan musibah lain yang dapat menimpa individu. Suatu *event* dilambangkan dengan simbol  $d$  untuk mendefinisikan status *event* apakah *failure* atau tersensor. Nilai  $d=1$  menunjukkan *failure* dan  $d=0$  menunjukkan tersensor. Secara umum tujuan dari analisis survival adalah sebagai berikut.

- a. Mengestimasi dan menginterpretasikan *survivor function* dan *hazard function* dari data survival
- b. Membandingkan *survivor function* dan/atau *hazard function*
- c. Mengetahui pengaruh dari variabel prediktor terhadap waktu survival

(Kleinbaum & Klein, 2012).

##### **2.1.2 Data Tersensor**

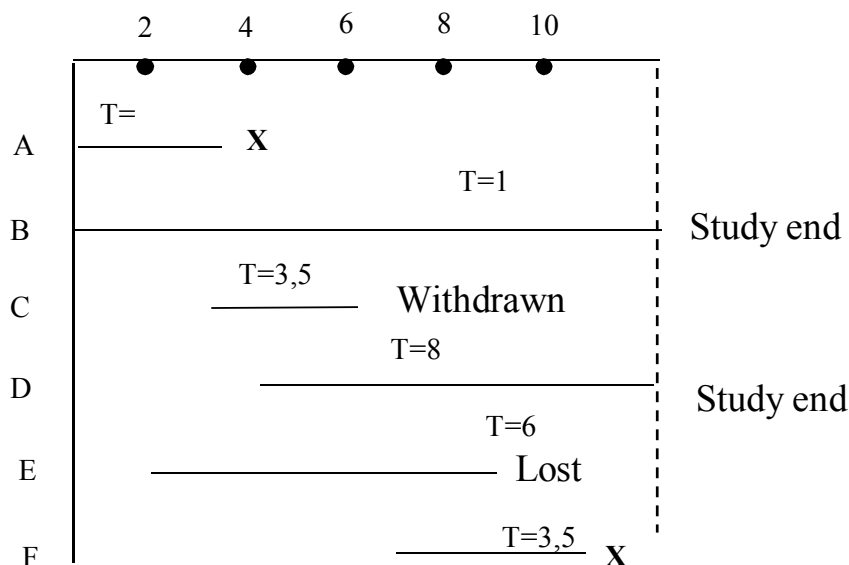
Data tersensor merupakan data yang tercatat ketika terdapat informasi mengenai waktu survival individual, akan tetapi tidak diketahui waktu survival sebenarnya (Kleinbaum & Klein, 2012). Menurut Kleinbaum dan Klein terdapat 3 penyebab terjadinya penyensoran yaitu.

1. Seseorang tidak mengalami suatu peristiwa dari awal pencatatan sampai akhir pencatatan
2. Seseorang hilang tanpa ada alasan ketika pencatatan sampai akhir pencatatan
3. Seseorang tercatat keluar dari penelitian karena kematian atau beberapa alasan lain seperti reaksi obat yang merugikan objek.

Tersensor kanan apabila yang diteliti keluar dari penelitian atau penelitian berhenti sebelum kejadian yang diinginkan terjadi atau sampai akhir penelitian (dalam hal ini kesembuhan pasien). Dikatakan tersensor kiri apabila suatu kejadian terjadi (dalam hal ini pasien telah terjangkit penyakit) diantara penelitian sampai akhir penelitian, dimana dalam analisis survival terdapat 3 tipe penyensoran yaitu,

a. Sensor kanan (*right censoring*)

Data tersensor kanan adalah data tersensor yang paling sering terjadi dalam analisis survival. Data tersensor kanan terjadi apabila tidak diketahui secara pasti waktu survival dari individu yang diamati setelah beberapa waktu dilakukan pengamatan. Sehingga pengamatan waktu survival terhenti di sebelah kanan periode pengamatan. Secara visual penjelasan mengenai data tersensor kanan dapat dijelaskan melalui ilustrasi sebagai berikut.



**Gambar 2.1** Ilustrasi Penyebab Penyensoran

Gambar 2.1 di atas menunjukkan adanya data tersensor kanan saat dilakukan pengamatan terhadap 6 orang individu. Data pada individu B,C,D dan E tersensor kanan disebabkan karena beberapa alasan seperti berakhirnya pengamatan, hilang dan *withdrawn* (Kleinbaum & Klein, Survival Analysis A Self Learning Text Third Edition, 2012).

b. Sensor kiri (*left censoring*)

Sensor yang terjadi dikarenakan waktu awal dari subjek pengamatan tidak dapat teramati pada awal pengamatan, sementara kegagalan dapat diamati secara penuh sebelum penelitian berakhir. Sebagai contoh, peneliti mengamati pasien penyakit kanker, peneliti dapat mencatat kejadian tepatnya seseorang tersebut positif kanker pada tes pertamanya, namun peneliti tidak memiliki catatan tentang waktu tepatnya seseorang tersebut mulai berpenyakit kanker, dengan demikian pasien kanker tersebut tersensor kiri yaitu ketika mengalami kejadian pertama dengan hasil positif kanker.

c. Sensor interval (*interval censoring*)

Sensor interval adalah sensor yang waktu survivalnya berada dalam suatu selang tertentu. Sebagai contohnya, jika catatan medis menunjukkan bahwa pada usia 45 tahun pasien kanker kondisinya sehat dan belum berpenyakit kanker, kemudian pasien melakukan tes pertama saat berumur 50 tahun dan terdiagnosis terkena penyakit kanker, dengan demikian usia saat didiagnosis positif kanker adalah antara 45 dan 50 tahun.

## 2.2 Fungsi Survival dan Fungsi Hazard

Fungsi survival  $S(t)$  dapat didefinisikan sebagai peluang individu untuk bertahan hidup dengan waktu survival sampai dengan waktu  $t (t > 0)$ , sedangkan fungsi *hazard*  $h(t)$  merupakan kelajuan suatu individu mengalami kejadian dalam interval waktu  $t$  sampai  $t + \Delta t$  dengan syarat individu tersebut masih bertahan hidup hingga waktu ke  $t$ . Fungsi survival  $S(t)$  dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$S(t) = P(T \geq t) \quad (2.1)$$

Berdasarkan definisi dari fungsi distribusi kumulatif  $F(t)$ , fungsi survival dapat juga dinyatakan dengan,

$$\begin{aligned} S(t) &= 1 - P(T \leq t) \\ &= 1 - F(t) \end{aligned} \quad (2.2)$$

Fungsi *hazard*  $h(t)$  dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\Delta t} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \end{aligned} \quad (2.3)$$

Apabila fungsi distribusi peluang ketika  $T$  adalah variabel random yang melambangkan waktu survival dilambangkan dengan  $f(t)$ , maka fungsi kepadatan peluang dapat dinyatakan pada persamaan 2.4 dan untuk fungsi kumulatif dinyatakan dalam persamaan 2.5.

$$f(t) = \lim_{\Delta t} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \quad (2.4)$$

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u) du \quad (2.5)$$

Jika dikaitkan dengan teori peluang, hubungan antara fungsi survival dengan fungsi *hazard*, maka dapat dinyatakan dengan persamaan sebagai berikut.

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} \quad (2.6)$$

$A$  merupakan fungsi *hazard* dan  $B$  merupakan fungsi survival. Apabila  $T$  merupakan variabel random yang melambangkan waktu survival, maka didapatkan persamaan 2.7.

$$\begin{aligned} h(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, T \geq t)}{P(T \geq t) \cdot \Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{S(t) \cdot \Delta t} \\ &= \frac{1}{S(t)} \cdot \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \end{aligned} \quad (2.7)$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{1}{S(t)} \cdot \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(T < t + \Delta t) - P(T < t)}{\Delta t} \\
&= \frac{1}{S(t)} \cdot \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \Delta t) - F(t)}{\Delta t} \\
&= \frac{f(t)}{S(t)}
\end{aligned}$$

Apabila  $F(t) = 1 - S(t)$ , maka  $f(t) = \frac{d(F(t))}{dt} = \frac{d(1-S(t))}{dt}$ . Oleh karena itu, fungsi *hazard* juga dapat dinyatakan dengan persamaan sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
h(t) &= \frac{\left(\frac{d(1-S(t))}{dt}\right)}{S(t)} \\
&= \frac{\left(\frac{-d(S(t))}{dt}\right)}{S(t)} \\
-h(t)dt &= \frac{1}{S(t)} d(S(t))
\end{aligned} \tag{2.8}$$

Sehingga hubungan antara fungsi survival dan fungsi *hazard* dapat dinyatakan dalam persamaan 2.9 dimana  $t = u$ .

$$\begin{aligned}
-\int h(u) &= \int_0^t \frac{1}{S(u)} d(S(u)) \\
-\int_0^t h(u) du &= \ln S(t) \Big|_0^t \\
-h(u) &= \ln S(t) - \ln S(0) \\
-\int_0^t h(u) &= \ln S(t) \\
-H(t) &= \ln S(t)
\end{aligned} \tag{2.9}$$

(Kleinbaum & Klein, 2012).

### 2.3 Pengujian Kaplan-Meier dan Log-Rank

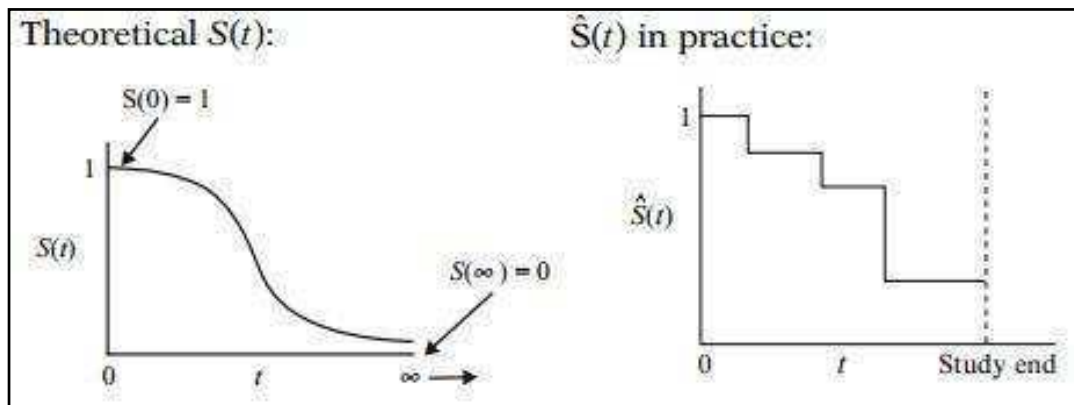
Metode Kaplan-Meier didasarkan pada waktu kelangsungan hidup individu dan mengasumsikan bahwa data sensor adalah independen berdasarkan waktu kelangsungan hidup (yaitu, alasan observasi yang disensor tidak berhubungan dengan penyebab *failure time*) (Kleinbaum & Klein, 2012). Analisis Kaplan-Meier digunakan untuk menaksir fungsi survival. Metode ini berdasarkan pada dua konsep sederhana, yaitu pasien yang tersensor dan peluang untuk hidup dua bulan sama dengan peluang hidup pada bulan pertama dikalikan dengan peluang hidup pada bulan kedua, dan seterusnya. Kelebihan metode ini dibandingkan dengan metode *life table* (pengelompokan waktu) adalah dapat memberikan proporsi ketahanan hidup yang pasti karena menggunakan waktu ketahanan hidup secara tepat bukan berdasarkan kelas interval. Berikut merupakan persamaan umum dari fungsi survival yang digunakan untuk membentuk kurva survival Kaplan-Meier.

$$\hat{S}(t_{(j)}) = \hat{S}(t_{(j-1)}) \times \hat{P}_r(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j)}) \quad (2.10)$$

dimana

$$\hat{S}(t_{(j-1)}) = \prod_{i=1}^{j-1} \hat{P}_r(T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) \quad (2.11)$$

Berikut ini merupakan ilustrasi dari kurva Kaplan-Meier.



**Gambar 2.2** Kurva *Survivor Function* Secara Teori dan Praktik (Kleinbaum & Klein, 2012)

Uji Log-Rank merupakan uji statistik nonparametrik dan digunakan ketika data tidak simetris yaitu data miring ke kanan. Selain itu uji Log-Rank banyak digunakan dalam uji klinis untuk melihat efisiensi dari suatu perawatan baru yang dibandingkan

dengan perawatan yang lama apabila yang diukur adalah waktu hingga terjadi sebuah peristiwa. Uji Log-Rank digunakan untuk membandingkan Kaplan-Meier dalam kelompok yang berbeda (Kleinbaum & Klein, 2012). Berikut ini adalah hipotesis yang digunakan dalam pengujian Log-Rank.

$H_0$  : tidak terdapat perbedaan pada kurva survival antara kelompok yang berbeda

$H_1$  : terdapat perbedaan pada kurva survival antara kelompok yang berbeda

Statistik uji yang digunakan pada uji Log-Rank adalah sebagai berikut.

$$\chi^2_{hitung} = \sum_{i=1}^G \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (2.12)$$

di mana (2.13)

$$O_i - E_i = \sum_{j=1}^h (m_{if} - e_{if})$$

$$e_{if} = \left( \frac{n_{if}}{\sum_{i=1}^G n_{if}} \right) \left( \sum_{i=1}^G m_{if} \right) \quad (2.14)$$

sedangkan

$O_i$  : nilai observasi individu kelompok ke-i

$E_i$  : nilai ekspektasi individu kelompok ke-i

$m_{if}$  : jumlah objek yang mengalami *event* pada waktu ke-t dan kelompok ke-i

$n_{if}$  : jumlah objek yang masih bertahan hidup pada waktu ke-t dan kelompok ke-i

$e_{if}$  : nilai ekspektasi pada waktu ke-t dan kelompok ke-i

$n$  : banyaknya observasi

$G$  : banyaknya kelompok

$f$  : *failure event* (1, 2,..., h)

$i : 1, 2, \dots, G$

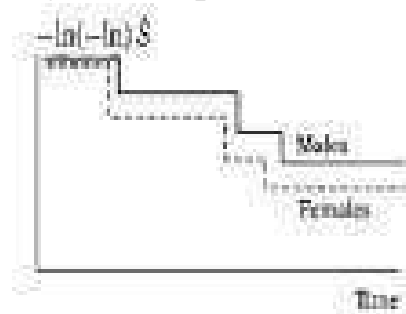
Kesimpulan: Tolak  $H_0$  apabila  $\chi^2 > \chi^2_{\alpha, G-1}$

## 2.4 Asumsi *Proportional Hazard*

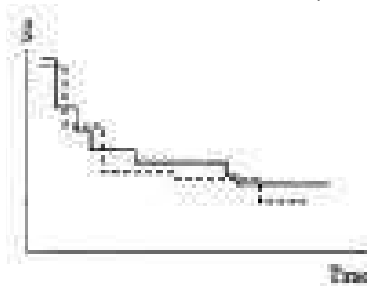
Suatu keadaan dikatakan memenuhi asumsi *proportional hazard* apabila keadaan tersebut memiliki nilai *hazard ratio* yang konstan terhadap waktu (Kleinbaum & Klein, 2012). Untuk mengetahui apakah suatu keadaan memenuhi asumsi *proportional hazard* atau tidak dapat dilihat melalui tiga pendekatan sebagai berikut.

### a. Pendekatan Grafik

Ada dua jenis grafik yang dapat digunakan untuk melakukan pengujian asumsi *proportional hazard*. Pendekatan grafik yang paling banyak digunakan dalam analisis survival adalah grafik  $-\ln(-\ln S(t))$  dan grafik *observed versus expected* kurva survival yang dapat dijelaskan pada Gambar 2.3 dan 2.4.



**Gambar 2.3** Ilustrasi Grafik  $-\ln(-\ln S(t))$



**Gambar 2.4** Ilustrasi Grafik *Observed versus Expected*

Diilustrasikan bahwa terdapat variabel jenis kelamin (*sex*) laki-laki (*males*) dan perempuan (*females*), selanjutnya akan dilakukan analisis apakah variabel *sex* memenuhi asumsi *proportional hazard* atau tidak. Berdasarkan Gambar 2.4, terlihat bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi dikarenakan garis



yang mewakili data *males* sejajar dengan garis yang mewakili data *females*. Begitu pula apabila dilihat dari grafik *observed versus expected*, variabel *sex* memenuhi asumsi *proportional hazard* dikarenakan kurva survival pengamatan (*observed*) dan prediksi (*expected*) saling berdekatan (Kleinbaum & Klein, 2012).

b. Pendekatan GOF (*goodness of fit*)

Pengujian ini dilakukan karena GOF menggunakan pendekatan statistik dan menghasilkan *p-value*. Ada beberapa langkah yang dilakukan dalam pengujian GOF ini yaitu.

1. Menggunakan model Cox PH untuk mendapatkan residual *schoenfeld* pada setiap variabel prediktor
2. Mencari korelasi antara variabel residual *schoenfeld* dan waktu survival (diurutkan dari kecil ke besar)
3. Melakukan pengujian korelasi antara residual *schoenfeld* dan waktu survival yang telah diurutkan dari kecil ke besar dengan rumus korelasi adalah sebagai berikut.

$$r = \frac{n \sum XY - (\sum X)(\sum Y)}{\sqrt{(n \sum (X)^2 - (\sum X)^2)(n \sum (Y)^2 - (\sum Y)^2)}}$$

Hipotesis yang digunakan dalam pengujian korelasi ini adalah sebagai berikut.

$$H_0: \rho = 0$$

$$H_1: \rho \neq 0$$

Akan terjadi tolak  $H_0$  ketika nilai *p-value* lebih dari taraf signifikan ( $\alpha$ ) yang digunakan yang artinya terdapat korelasi antara residual *schoenfeld* dengan waktu survival yang telah diurutkan dari kecil ke besar. Oleh karena itu, asumsi *proportional hazard* dapat terpenuhi ketika uji korelasi tidak signifikan (Kleinbaum & Klein, 2012).

c. Pendekatan Variabel *Time Dependent*

Pendekatan untuk menguji asumsi *proportional hazard* selanjutnya adalah pendekatan dengan menggunakan variabel *time dependent*. Menurut (Kleinbaum & Klein, 2012) terdapat tiga langkah yang dilakukan dalam pendekatan variabel *time dependent*, yaitu

1. Secara satu persatu
2. Secara simultan

3. Secara penentuan variabel prediktor yang diduga tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*.

## 2.5 Model Cox *Proportional Hazard*

Model Cox *proportional hazard* adalah model matematis yang digunakan untuk menganalisis data survival. Melalui model Cox *proportional hazard* dapat dilihat hubungan antara variabel independen terhadap variabel dependen yaitu waktu survival melalui fungsi hazardnya. Model Cox *proportional hazard* biasanya ditulis dalam formula model *hazard* seperti berikut.

$$h(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \exp\left(\sum_k^p \beta_k X_k\right) \quad (2.15)$$

dimana

$$\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_p]$$

$h_0(t)$  adalah fungsi *baseline hazard*.

Model Cox *proportional hazard* pada persamaan (2.15) menyatakan *hazard* dari satu individu pada waktu  $t$  dengan diketahui kumpulan variabel independen  $\mathbf{x}$  yang akan dimodelkan. Model Cox *proportional hazard* merupakan model semiparametrik karena tidak memerlukan informasi tentang distribusi yang mendasari waktu survival (Kleinbaum & Klein, 2012).

## 2.6 Model Cox Stratifikasi

Model Cox stratifikasi merupakan modifikasi dari model Cox *proportional hazard* untuk mengatasi variabel independen yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Modifikasi dilakukan dengan menstratifikasi variabel independen yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Variabel independen yang memenuhi asumsi *proportional hazard* masuk dalam model, sedangkan variabel independen yang tidak memenuhi asumsi tidak masuk dalam model dan menjadi variabel stratifikasi  $Z^*$  (Kleinbaum & Klein, 2012).

### 2.6.1 Pengujian Interaksi Pada Model Cox Stratifikasi

Untuk menguji ada tidaknya interaksi pada model Cox stratifikasi digunakan uji likelihood ratio (LR) yaitu dengan membandingkan statistik log likelihood untuk model interaksi dan model tanpa interaksi (Kleinbaum & Klein, 2012). Hipotesis dari uji likelihood ratio (LR) adalah sebagai berikut.

$H_0$  : tidak ada interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk dalam model

$H_1$  : terdapat interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk dalam model

Statistik uji:

$$LR = -2 \ln L_R - (-2 \ln L_F) \sim \chi^2_{p(k^*-1)} \quad (2.16)$$

$L_R$  = likelihood tanpa interaksi

$L_F$  = likelihood dengan interaksi

Tolak  $H_0$  jika  $LR > \chi^2_{p(k^*-1)}$  atau  $p\text{-value} < \alpha$

### 2.6.2 Model Cox Stratifikasi tanpa Interaksi

Model Cox stratifikasi tanpa interaksi ini merupakan bentuk umum dari model Cox stratifikasi yang menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk ke dalam model seperti pada persamaan berikut.

$$h_g(t, \mathbf{x}) = h_{0g}(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p) \quad (2.17)$$

dimana

$g = 1, 2, \dots, k^*$

$k^*$  = jumlah kategori dalam variabel stratifikasi

$h_{0g}(t)$  = fungsi *baseline hazard*.

#### a. Estimasi Parameter

Estimasi parameter pada model Cox stratifikasi ini menggunakan metode *Maximum Partial Likelihood Estimation (MPLE)*, seperti halnya pada model Cox *proportional hazard*. Apabila terdapat  $n_s$  individu dalam setiap kategori dalam variabel stratifikasi, di antaranya terdapat  $r_s$  individu yang mengalami *failure event*, sehingga  $n_s - r_s$  adalah waktu survival yang tersensor. Waktu survival terurut dari  $r_s$  individu yang mengalami *failure*

*event* pada setiap kategori yaitu  $t_{(gj)}$  dinotasikan oleh  $t_1, t_2, \dots, t_{r_s}$ . Himpunan dari individu yang hidup dan tidak tersensor lebih dari sama dengan waktu  $t_{(gj)}$  dinotasikan oleh  $R(t_{(gj)})$ , sehingga fungsi *partial likelihood* untuk model Cox stratifikasi adalah hasil perkalian fungsi *partial likelihood* dari setiap kategori seperti yang disajikan dalam persamaan berikut.

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{g=1}^{k^*} L_g(\boldsymbol{\beta}) \quad (2.18)$$

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{g=1}^{k^*} \left[ \prod_{j=1}^{r_s} \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gj})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gl})} \right] \quad (2.19)$$

Fungsi *ln-likelihood* dari persamaan (2.19) adalah sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \ln L(\boldsymbol{\beta}) &= \ln \left[ \prod_{g=1}^{k^*} \left( \prod_{j=1}^{r_s} \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gj})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gl})} \right) \right] \\ \ln L(\boldsymbol{\beta}) &= \sum_{g=1}^{k^*} \left[ \ln \left( \prod_{j=1}^{r_s} \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gj})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gl})} \right) \right] \\ \ln L(\boldsymbol{\beta}) &= \sum_{g=1}^{k^*} \left[ \sum_{j=1}^{r_s} (\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gj}) - \sum_{j=1}^{r_s} \ln \left( \sum_{l \in R(t_{gj})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{gl}) \right) \right] \quad (2.20) \\ &= \sum_{g=1}^{k^*} \left[ \sum_{j=1}^{r_s} \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gji}) - \sum_{j=1}^{r_s} \ln \left[ \sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right] \right] \\ &= \sum_{g=1}^{k^*} \left[ \sum_{j=1}^{r_s} \left( \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gji}) - \ln \left[ \sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli}) \right] \right) \right] \end{aligned}$$

Berdasarkan persamaan (2.20), maka dapat dicari turunan pertama dan kedua seperti persamaan (2.21) dan (2.22).

$$\frac{\partial \ln L(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)}{\partial \beta_1} = \sum_{g=1}^{k^*} \left[ \sum_{j=1}^{r_s} \left( x_{gjl} - \frac{\sum_{l \in R(t_{gj})} x_{gl1} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})} \right) \right] \quad (2.21)$$

$$\frac{\partial \ln L(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)}{\partial \beta_2} = \sum_{g=1}^{k^*} \left[ \sum_{j=1}^{r_s} \left( x_{gj2} - \frac{\sum_{l \in R(t_{gj})} x_{gl2} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})} \right) \right]$$

$$\vdots$$

$$\frac{\partial \ln L(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)}{\partial \beta_p} = \sum_{g=1}^{k^*} \left[ \sum_{j=1}^{r_s} \left( x_{gjp} - \frac{\sum_{l \in R(t_{gj})} x_{glp} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})} \right) \right]$$

$$\frac{\partial^2 \ln L(\beta)}{\partial \beta_n \partial \beta_{n^*}} = \sum_{g=1}^{k^*} \left[ - \sum_{j=1}^{r_s} \frac{\sum_{l \in R(t_{gj})} x_{gln} x_{gln^*} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})} \right] +$$

$$\sum_{g=1}^{k^*} \left[ \sum_{j=1}^{r_s} \left( \frac{\sum_{l \in R(t_{gj})} x_{gln} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})} \frac{\sum_{l \in R(t_{gj})} x_{gln^*} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})}{\sum_{l \in R(t_{gj})} \exp \sum_{i=1}^p (\beta_i x_{gli})} \right) \right] \quad (2.22)$$

(Kleinbaum & Klein, 2012)

Iterasi numerik dengan metode Newton-Raphson digunakan karena turunan pertama implisit atau tidak *close form* (Collett,

2003). Jika  $\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta})$  adalah vektor berukuran  $p \times 1$  yang merupakan turunan pertama fungsi  $\ln L(\boldsymbol{\beta})$  terhadap parameter  $\boldsymbol{\beta}$ .  $\mathbf{H}(\boldsymbol{\beta})$  adalah matrik hessian berukuran  $p \times p$  yang berisi turunan kedua dari fungsi  $\ln L(\boldsymbol{\beta})$ , maka pengh estimasi parameter pada iterasi ke  $(c+1)$  adalah sebagai berikut.

1. Menetapkan nilai awal  $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)} = \mathbf{0}$ .
2. Menghitung  $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(1)} = \hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)} - \mathbf{H}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)})\mathbf{g}(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)})$ .
3. Iterasi dilakukan hingga memperoleh nilai yang konvergen :  $\|\hat{\boldsymbol{\beta}}^{c+1} - \hat{\boldsymbol{\beta}}^c\| \leq \varepsilon$ , dimana  $\varepsilon$  merupakan suatu bilangan yang sangat kecil.

**b. Hazard Ratio**

Pada model Cox stratifikasi nilai *hazard ratio* adalah sama pada setiap kategori variabel stratifikasi. Hal ini disebabkan karena koefisien dari  $x_1, x_2, \dots, x_p$  juga sama. Nilai *hazard ratio* pada model Cox stratifikasi dapat didefinisikan sebagaimana pada model Cox *proportional hazard* yaitu *hazard* untuk individu kategori satu dibagi dengan *hazard* untuk individu yang berbeda, seperti persamaan berikut.

$$HR = \frac{\hat{h}(t, \mathbf{x}^*)}{\hat{h}(t, \mathbf{x})} = \frac{\hat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i x_i^*}}{\hat{h}_0(t) e^{\sum_{i=1}^p \beta_i x_i}} \quad (2.23)$$

dimana

$\mathbf{x}^* = [x_1^*, x_2^*, \dots, x_p^*]$  : himpunan variabel independen untuk individu kategori satu

$\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_p]$  : himpunan variabel independen untuk individu dengan kategori berbeda

Misal  $x$  adalah sebuah variabel prediktor dengan dua kategori, yaitu 0 dan 1. Maka nilai *hazard ratio* adalah  $e^\beta$ . Nilai ini tingkat kecepatan terjadinya *failure event* pada individu dengan kategori  $x = 0$  adalah sebesar  $e^\beta$  kali tingkat kecepatan terjadinya resiko peristiwa *failure event* (laju kegagalan) pada individu dengan kategori  $x=1$  (Kleinbaum & Klein, 2012).

### c. Pengujian Signifikansi Parameter

Pengujian signifikansi parameter dilakukan secara serentak dan parsial. Berikut ini pengujian parameter yang dilakukan setelah mendapatkan model (Lee, 1997).

#### 1. Uji Serentak

Berikut adalah hipotesis yang digunakan pada uji serentak.

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0$$

$$H_1: \text{minimal ada satu } \beta_j \neq 0, j = 1, 2, \dots, p$$

dimana untuk statistik uji yang digunakan adalah sebagai berikut.

Uji rasio *likelihood*:

$$G^2 = -2 \ln \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})} \sim \chi^2_{\alpha, p} \quad (2.24)$$

Kesimpulan : Tolak  $H_0$  jika  $G^2_{hit} > \chi^2_{\alpha, p}$

$L(\hat{\omega})$  : nilai *likelihood* untuk model tanpa menyertakan variabel prediktor.

$L(\hat{\Omega})$  : nilai *likelihood* untuk model dengan menyertakan semua variabel prediktor.

#### 2. Uji Parsial

Berikut adalah hipotesis yang digunakan pada uji parsial.

$$H_0 : \beta_j = 0$$

$$H_1: \beta_j \neq 0$$

dimana untuk statistik uji yang digunakan adalah sebagai berikut.

$$W^2 = \frac{(\hat{\beta}_j)^2}{(SE(\hat{\beta}_j))^2} \sim \chi^2_{\alpha, 1} \quad (2.25)$$

Kesimpulan : Tolak  $H_0$  jika  $W^2_{hit} > \chi^2_{\alpha, 1}$ .

### 2.6.3 Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi

Model Cox stratifikasi dengan interaksi antara variabel  $Z^*$  dengan variabel  $x$  dalam model ditunjukkan sebagai berikut.

$$h_g(t, \mathbf{x}) = h_{0g}(t) \exp(\beta_{1g}x_1 + \beta_{2g}x_2 + \dots + \beta_{pg}x_p) \quad (2.26)$$

dimana  $g = 1, 2, \dots, k^*$ .

Menurut (Kleinbaum & Klein, 2012), selain model pada persamaan (2.26), model dengan interaksi juga dapat dituliskan dengan cara berikut.

- Menggunakan perkalian yang melibatkan  $Z^*$ .
- Mendefinisikan variabel dummy yaitu  $Z_1^*, Z_2^*, \dots, Z_{k-1}^*$  dari variabel  $Z^*$ .
- Membuat perkalian  $Z_i^* \times x_j$ , dimana  $i = 1, 2, \dots, k^* - 1$  dan  $j = 1, 2, \dots, p$ .

Sehingga alternatif untuk model Cox stratifikasi dengan interaksi dapat dituliskan sebagai berikut.

$$\begin{aligned} h_g(t, \mathbf{x}) = & h_{0g}(t) \exp[\beta_i x_1 + \dots + \beta_p x_p] \\ & + \beta_{11}(Z_1^* \times x_1) + \dots + \beta_{p1}(Z_1^* \times x_p) \\ & + \beta_{12}(Z_2^* \times x_1) + \dots + \beta_{p2}(Z_2^* \times x_p) \\ & + \dots + \beta_{1,k^*-1}(Z_{k^*-1}^* \times x_1) + \dots \\ & + \beta_{p,k^*-1}(Z_{k^*-1}^* \times x_p) \end{aligned} \quad (2.27)$$

dimana  $g = 1, 2, \dots, k^*$

## 2.7 Regresi Cox *Extended*

Salah satu metode yang dapat digunakan jika terdapat variabel prediktor yang bergantung pada waktu sehingga asumsi *proportional hazard* tidak dipenuhi adalah dengan menggunakan regresi Cox *extended*. Variabel yang bergantung terhadap waktu didefinisikan sebagai variabel yang nilainya bisa berubah setiap saat bergantung kepada waktu (Kleinbaum & Klein, 2012). Dalam Cox *extended* model variabel yang bergantung terhadap waktu



harus diinteraksikan dengan fungsi waktu  $g(t)$ . Fungsi waktu yang digunakan bisa menggunakan  $t$ ,  $\ln t$  dan fungsi lain yang mengandung  $t$ . Pemilihan fungsi waktu yang digunakan berdasarkan  $p$ -value yang dihasilkan dari variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yang diinteraksikan dengan fungsi waktu. Fungsi waktu yang digunakan adalah menghasilkan  $p$ -value terkecil. Jika terdapat  $q$  variabel prediktor yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, maka sebanyak  $q$  variabel tersebut harus diinteraksikan dengan fungsi waktu  $g(t)$  maka bentuk *extended Cox model*nya adalah sebagai berikut.

$$h(t, x(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{k=1}^p \beta_k x_k + \sum_{m=1}^q \delta_m x_m g_m(t) \right] \quad (2.28)$$

*Hazard ratio* pada *Cox Extended model* tidak memerlukan terpenuhinya asumsi *proportional hazard*. Rumus untuk *hazard ratio* adalah sebagai berikut.

$$\widehat{HR}(t) = \frac{\hat{h}(t, x^*(t))}{\hat{h}(t, x(t))} \\ = \exp \left[ \sum_{k=1}^p \hat{\beta}_k [x_k^* - x_k] + \sum_{m=1}^q \delta_m [x_m^*(t) - x_m(t)] \right] \quad (2.29)$$

Seperti halnya pendugaan parameter model *Cox proportional hazard*, pendugaan parameter pada *Cox extended model* menggunakan *maximum partial likelihood estimation* (Collett, 2003). Persamaan yang digunakan adalah sebagai berikut.

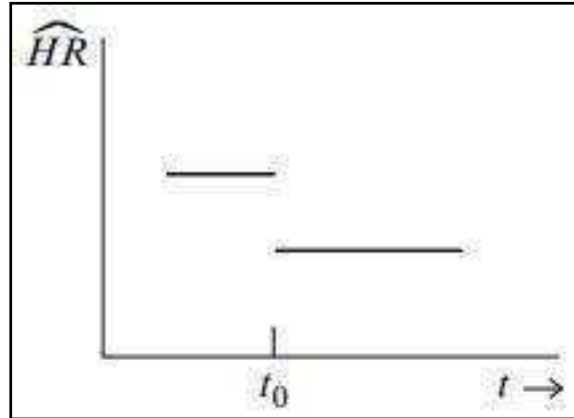
$$\ln L(\beta) = \sum_{j=1}^n d_j \left\{ \beta' x_j(t_j) - \ln \sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp(\beta' x_f(t_j)) \right\} \quad (2.30)$$

Persamaan diatas dimaksimumkan dengan menggunakan metode Newton-Raphson untuk mendapatkan pendugaan parameter *extended Cox model*. Nilai *hazard function* untuk *Cox extended model* dapat diestimasi dengan menggunakan persamaan 2.31

$$\hat{h}_0(t) = -\ln \hat{s}_0(t) = \sum_{j=1}^n \frac{d_j}{\sum_{f \in R(t_{(j)})} \exp\{\hat{\beta}' x_f(t_j)\}} \quad (2.31)$$

dimana  $j=1,2,\dots,n$  merupakan individu yang diamati dan  $x_f(t)$  adalah vektor yang berisi variabel prediktor pada individu ke- $j$  pada waktu  $t_j$ . Dalam *extended Cox model* dikenal juga istilah fungsi *heaviside*. Fungsi *heaviside* atau fungsi tangga digunakan jika *hazard ratio*-nya berubah pada waktu tertentu atau bernilai

konstan pada interval tertentu namun berbeda antar selang waktu (Aini, 2011). Fungsi *heaviside* digunakan untuk mengakomodir perbedaan *hazard ratio* pada interval waktu yang berbeda, namun di setiap interval waktu *hazard ratio*-nya bernilai sama. Ilustrasi dari fungsi *heaviside* adalah sebagai berikut.



**Gambar 2.5** Ilustrasi Fungsi *Heaviside*  
(Kleinbaum & Klein, 2012)

*Extended Cox* model dengan satu fungsi *heaviside* memiliki model sebagai berikut.

$$h(t, x(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{k=1}^p \beta_k x_k + \sum_{m=1}^q \delta_m x_m g_m(t) \right] \quad (2.32)$$

Dengan fungsi *heaviside*-nya adalah sebagai berikut.

$$g_m(t) = \begin{cases} 1 & ; t \geq t_0 \\ 0 & ; t < t_0 \end{cases}$$

Apabila  $t \geq t_0$  maka  $g_m(t) = 1$  sehingga  $x_m \times g_m(t) = x_m$  namun jika  $t < t_0$  maka  $g_m(t) = 0$  sehingga untuk kedua interval tersebut memiliki model *hazard ratio* sebagai berikut.

**Tabel 2.1** Bentuk Model dan *Hazard Ratio* dengan Satu Fungsi *Heaviside*

Interval	Model	<i>Hazard Ratio</i>
$t \geq t_0$	$h(t, x(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{k=1}^p \beta_k x_k + \sum_{m=1}^q \delta_m x_m g_m(t) \right]$	$\widehat{HR} = \exp [\hat{\beta} + \hat{\delta}]$
$t < t_0$	$(t, x(t)) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{k=1}^p \beta_k x_k \right]$	$\widehat{HR} = \exp [\hat{\beta}]$

## 2.8 Kanker Serviks

Kanker serviks adalah tumor ganas yang tumbuh pada serviks dimana terletak antara rahim dan liang senggama (vagina). Kanker ini biasanya terjadi pada wanita yang telah berumur diatas 30 tahun, tetapi bukti statistik menunjukkan bahwa kanker serviks juga dapat terjadi pada wanita yang berumur antara 20 sampai 30 tahun (Marjikoen, 2007). Kanker serviks akan menimbulkan masalah-masalah berupa kesakitan (morbidity), penderitaan dan kematian. Namun menurut para ahli kanker, kanker serviks adalah salah satu jenis kanker yang paling dapat dicegah dan paling dapat disembuhkan dari semua kasus kanker.

Kanker serviks tumbuh diawali dari sel tubuh. Sel-sel tubuh bersatu membentuk jaringan. Jaringan-jaringan yang berkumpul menjadi satu akhirnya membentuk leher rahim dan organ tubuh yang lain. Umumnya, sel leher rahim yang normal akan tumbuh dan beregenerasi sesuai dengan kebutuhan tubuh. Ketika sel-sel leher rahim mulai tua atau rusak, sel-sel tersebut akan mati dan kemudian digantikan oleh sel-sel baru. Prognosis kanker serviks adalah perkiraan tentang akibat dan kemungkinan penyembuhan dari kanker serviks tersebut.

## 2.9 Faktor Ketahanan Hidup Pasien Kanker Serviks

Ketahanan hidup kanker serviks dipengaruhi oleh beberapa faktor di antaranya usia, stadium klinis, berhubungan seksual, dan penggunaan alat kontrasepsi.

### **2.9.1 Usia**

Wanita yang rawan mengidap kanker serviks adalah wanita yang berusia 35- 50 tahun dan masih aktif berhubungan seksual (pervalensi 5-10%). Meskipun infeksi HPV seiring pertambahan usia, namun sebaliknya risiko infeksi menetap/persisten justru meningkat. Hal ini diduga karena seiring pertambahan usia, terjadi perubahan anatomi (retraksi) dan histology (metaplasia) (Wijaya, 2015). Di Indonesia, telah dilakukan penelitian pada tahun 2002 mengenai puncak insidensi kanker serviks yaitu pada kelompok usia 45-54 tahun.

### **2.9.2 Stadium Klinis**

Stadium klinis merupakan proses untuk mengetahui seberapa jauh penyebaran kanker. Gejala kanker serviks tergantung pada tingkat stadiumnya. Pada tahap dini (pra-kanker), sering tidak menimbulkan gejala sama sekali kecuali keluhan seperti gangguan menstruasi, keputihan, kadang ditemukan adanya pendarahan vagina di luar masa haid, keluhan sakit pendarahan sewaktu melakukan hubungan suami istri, dan adanya infeksi pada saluran kandung kemih. Pada stadium lanjut mengakibatkan rasa sakit pada panggul, pendarahan yang berbau amis, nafsu makan berkurang, berat badan menurun, dan anemia karena pendarahan. Penentuan stadium klinis kanker serviks yang sering digunakan yaitu sistem FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetric*). Seperti kanker pada umumnya, kanker serviks juga memiliki stadium. Menurut Nurwijaya (2010) stadium klinis pada serviks ditunjukkan pada Tabel 2.2.

**Tabel 2.2** Stadium Klinis Kanker Serviks

<b>Stadium</b>	<b>Karakteristik</b>
Karsinoma Pre Invasif	
0	Karsinoma insitu, karsinoma <i>intra-epithelia</i> (selaput basal utuh)
Karsinoma Invasif	
I	Karsinoma terbatas pada serviks
IA	Karsinoma mikroinvasif dini, diagnosa dengan mikroskopis
IB	Invasif stoma minimal
IA2	Lesi secara mikroskopik dapat diukur, dalamnya kurang dari 7 mm
IB2	Lesi lebih dari IA2
II	Karsinoma keluar dari serviks, mengenai vagina tetapi 1/3 distal masih bebas atau infiltrasi ke parametrium tetapi belum mencapai dinding panggul
IIA	Mengenai vagina parametrium masih bebas
IIB	Karsinoma mengenai dinding panggul, 1/3 distal vagina
IIIA	Belum mengenai dinding panggul
IIIB	Mencapai dinding panggul atau hidronefrosis atau ginjal non fungsi
IV	Sudah meluas ke luar panggul ( <i>true pelvis</i> )
IVA	Menyebar ke organ sekitar (buli-buli, rektum)
IVB	Menyebar ke organ jauh

Pencegahan terhadap kanker serviks juga dapat dilakukan. Terdapat dua macam pencegahan yang bisa dilakukan yaitu pencegahan primer dan pencegahan sekunder. Pencegahan primer dapat dilakukan dengan menghindari faktor-faktor yang dapat menyebabkan infeksi HPV dan melakukan vaksinasi HPV (Suwiyoga, 2010), sedangkan pencegahan sekunder dapat dilakukan dengan cara skrining baik dengan menggunakan IVA (Inspeksi Visual Asam asetat) ataupun dengan *pap smear test* (Datta, 2010).

Upaya pengobatan kanker serviks juga bisa dilakukan. Kemungkinan keberhasilan terapi kanker serviks stadium I adalah

85%, stadium II 60%, stadium III 40% . Pengobatan kanker serviks tergantung stadium penyakit. Pada stadium IB-IIA dapat dilakukan pembedahan, radiasi (penyinaran) dan juga kemoterapi. Bentuk pembedahan dapat berupa bedah laser, total histerektomi, radikal histerektomi dan lainnya.

Menurut (International Agency for Research On Cancer, 2005), terdapat beberapa faktor yang memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks yaitu usia, stadium, adanya komplikasi dan penyakit lain serta kelas sosial, sedangkan menurut (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008) jenis pengobatan merupakan faktor yang memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks.

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Sumber Data**

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari data rekam medis penderita kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya tahun 2014. Data mengenai waktu survival dan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks berjumlah 817 pasien dengan rincian 777 pasien masih bertahan hidup dan 40 pasien meninggal.

#### **3.2 Kerangka Konsep**

Pada kanker serviks setiap tahun meningkat dan lebih dari 270.000 perempuan meninggal karena kanker serviks (WHO, 2013) dimana penyebab utama kanker serviks adalah infeksi virus HPV sub tipe onkogenik terutama sub tipe 16 dan 18. Analisis ketahanan hidup ini dilakukan untuk mengevaluasi status kesehatan masyarakat dari kejadian yang terjadi dalam sehari-hari. Berikut merupakan hubungan kausalitas antar variabel.

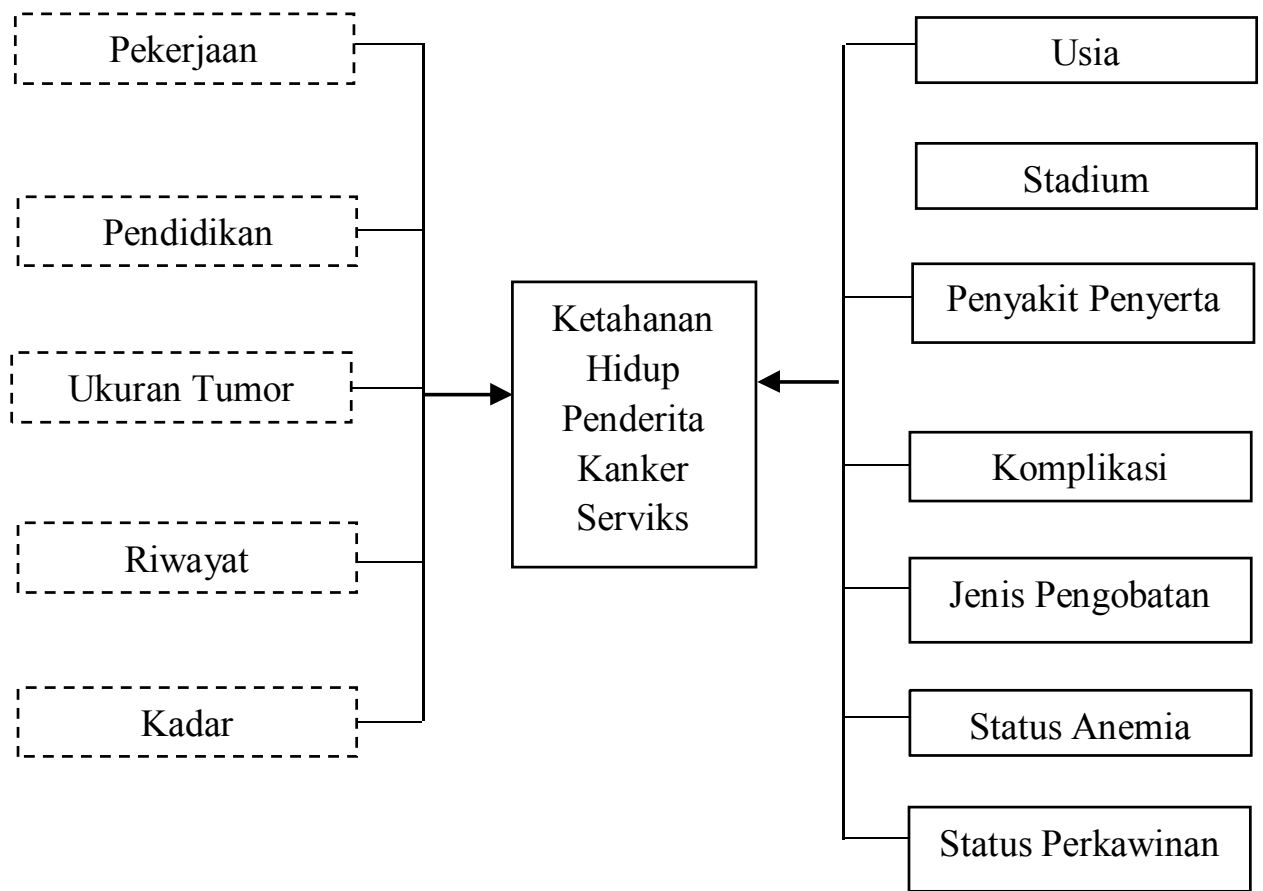
1. Menurut *National Cancer Institute* tahun 2014 mengatakan bahwa ketahanan hidup kanker serviks dipengaruhi oleh usia. Penelitian dari sudut pandang medis yang dilakukan (Melva, 2008) kanker serviks disebabkan oleh wanita yang menikah di usia yang terlalu muda dimana semakin muda seorang wanita melakukan hubungan seksual maka semakin besar resiko terjadinya kanker serviks dan biasanya dialami oleh wanita pada umur 15 hingga 19 tahun.
2. *National Cancer Institute* (2014) juga mengatakan bahwa stadium merupakan faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks sedangkan penelitian yang dilakukan Achmadi, Brahmana, dan Suhatno pada tahun 2011 mengenai karakteristik pasien kanker serviks tahun 2006-2010 di RSUD dr. Soetomo Surabaya mengungkapkan semakin besar tingkat stadium, maka semakin kecil *5 years survival rate* pasien kanker serviks. Stadium kanker serviks

didasarkan atas pemeriksaan klinik, stadium klinik tidak berubah bila kemudian terdapat penemuan baru. Tingkatan dari stadium yaitu 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA, dan IVB.

3. Komite Penanggulangan Kanker Indonesia (2015) mengenai panduan penatalaksanaan kanker serviks menjelaskan bahwa kemoterapi dapat mengurangi risiko komplikasi operasi serta dapat mengecilkan tumor primer, sebelumnya melakukan pemeriksaan laboratorium darah tepi ( $Hb \geq 10g\%$ , leukosit  $\geq 3.000/m^3$ , trombosit  $\geq 100.000/mm^3$ ).
4. Operasi juga dapat menanggulangi kanker serviks dimana operasi merupakan tindakan awal yang ditujukan kepada pasien stadium awal IA hingga IIA sebagaimana diungkapkan oleh Komite Penanggulangan Kanker Indonesia pada tahun 2015.
5. Komite Penanggulangan Kanker Indonesia (2015) dalam panduan penatalaksanaan kanker serviks menyebutkan bahwa komplikasi pada kanker serviks meliputi nyeri, limfedema atau tungkai bengkak, *fatigue*, metastasis tulang, cedera medula spinalis, gangguan kekuatan otot, gangguan fungsi otak, dan gangguan fungsi kardiorespirasi.

Dari sudut pandang medis yang telah dilakukan, maka variabel yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks dalam penelitian ini adalah usia, status perkawinan, stadium, status komplikasi, penyakit penyerta, status kemoterapi, usia saat menikah, frekuensi persalinan, status penggunaan alat kontrasepsi, dan jenis pengobatan transfusi PRC. Berikut merupakan kerangka konsep yang digunakan dalam penelitian.





**Gambar 3.1** Kerangka Konsep Penelitian

: Variabel yang diteliti

: Variabel yang tidak diteliti

### 3.3 Variabel Penelitian

Pada penelitian ini digunakan variabel penelitian yang terdiri atas variabel dependen dan independen. Variabel dependen yang digunakan yaitu, survival *time* ( $T$ ) dan status tersensor pasien yang menunjukkan apakah terjadi *failure* atau *event* pada saat penelitian sedang berlangsung ( $d$ ). Berikut ini merupakan skema yang ditunjukkan pada penelitian ini.

- a. *Event* yang diteliti pada penelitian ini adalah kondisi pada saat pasien kanker serviks dinyatakan meninggal selama menjalani rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

- b. Skala pengukuran pada penelitian ini dalam satuan hari.
- c. Tipe data tersensor kanan adalah keadaan dimana pasien belum meninggal sampai penelitian berakhir atau selama periode penelitian pasien berhenti atau berpindah tempat pengobatan atau pasien meninggal dengan sebab selain menderita kanker serviks. Berikut ini adalah variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian ini.

**Tabel 3.1** Variabel Dependen Penelitian

Variabel	Nama Variabel	Deskripsi	Skala
T	Waktu Survival	Waktu pasien kanker serviks menjalani perawatan hingga dinyatakan meninggal atau berhenti / pindah saat penelitian berlangsung	Rasio
d	Status Penderita	1 : Pasien kanker serviks meninggal 0 : Pasien kanker serviks tidak meninggal, atau pindah pengobatan atau meninggal karena penyebab lain	Nominal

Variabel independen yang digunakan merupakan tujuh faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup seorang penderita kanker serviks sebagai berikut.

**Tabel 3.2** Variabel Independen Penelitian

Variabel	Nama variabel	Deskripsi	Skala
x <sub>1</sub>	Usia	Usia pasien	Rasio
x <sub>2</sub>	Status Perkawinan	0 : Belum Menikah 1 : Menikah	Nominal
x <sub>3</sub>	Stadium	0 : Stadium 0 1 : Stadium I (IA dan IB)	Ordinal

**Tabel 3.2** Variabel Independen Penelitian (Lanjutan)

Variabel	Nama variabel	Deskripsi	Skala
$x_4$	Jenis Pengobatan	2 : Stadium II (IIA dan IIB)	Ordinal
		3 : Stadium III (IIIA dan IIIB)	
		4 : Stadium IV (IVA dan IVB)	
		1 : Kemoterapi 2 : Transfusi PRC 3 : Operasi 4 : Kemoterapi + Tansfusi PRC	Nominal
$x_5$	Penyakit Penyerta	0 : Tidak 1 : Ya	Nominal
$x_6$	Komplikasi	0 : Tidak (Tidak terdapat komplikasi penyakit) 1 : Ya (Terdapat komplikasi penyakit)	Nominal
$x_7$	Status Anemia	0 : Tidak 1 : Ya	Nominal

Berikut ini adalah struktur data yang digunakan dalam penelitian ini.

**Tabel 3.3** Struktur Data Penelitian

Pasien ke-	$T$	$d$	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	$x_6$	$x_7$
1	$T_1$	$d_1$	$x_{11}$	$x_{12}$	$x_{13}$	$x_{14}$	$x_{15}$	$x_{16}$	$x_{17}$
2	$T_2$	$d_2$	$x_{21}$	$x_{22}$	$x_{23}$	$x_{24}$	$x_{25}$	$x_{26}$	$x_{27}$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$j$	$T_j$	$d_j$	$x_{j1}$	$x_{j2}$	$x_{j3}$	$x_{j4}$	$x_{j5}$	$x_{j6}$	$x_{j7}$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
n	$T_n$	$d_n$	$x_{n1}$	$x_{n2}$	$x_{n3}$	$x_{n4}$	$x_{n5}$	$x_{n6}$	$x_{n7}$

Keterangan:

- $j$  = 1, 2, 3, ...n  
 $T_j$  = waktu survival pasien ke- $j$   
 $d_j$  = status pasien ke- $j$   
 $x_{j1}$  = usia pasien ke- $j$   
 $x_{j2}$  = status perkawinan pasien ke- $j$   
 $x_{j3}$  = stadium pasien ke- $j$

- $x_{j4}$  = jenis pengobatan pasien ke- $j$   
 $x_{j5}$  = penyakit penyerta pada pasien ke- $j$   
 $x_{j6}$  = komplikasi pada pasien ke- $j$   
 $x_{j7}$  = status anemia pada pasien ke- $j$

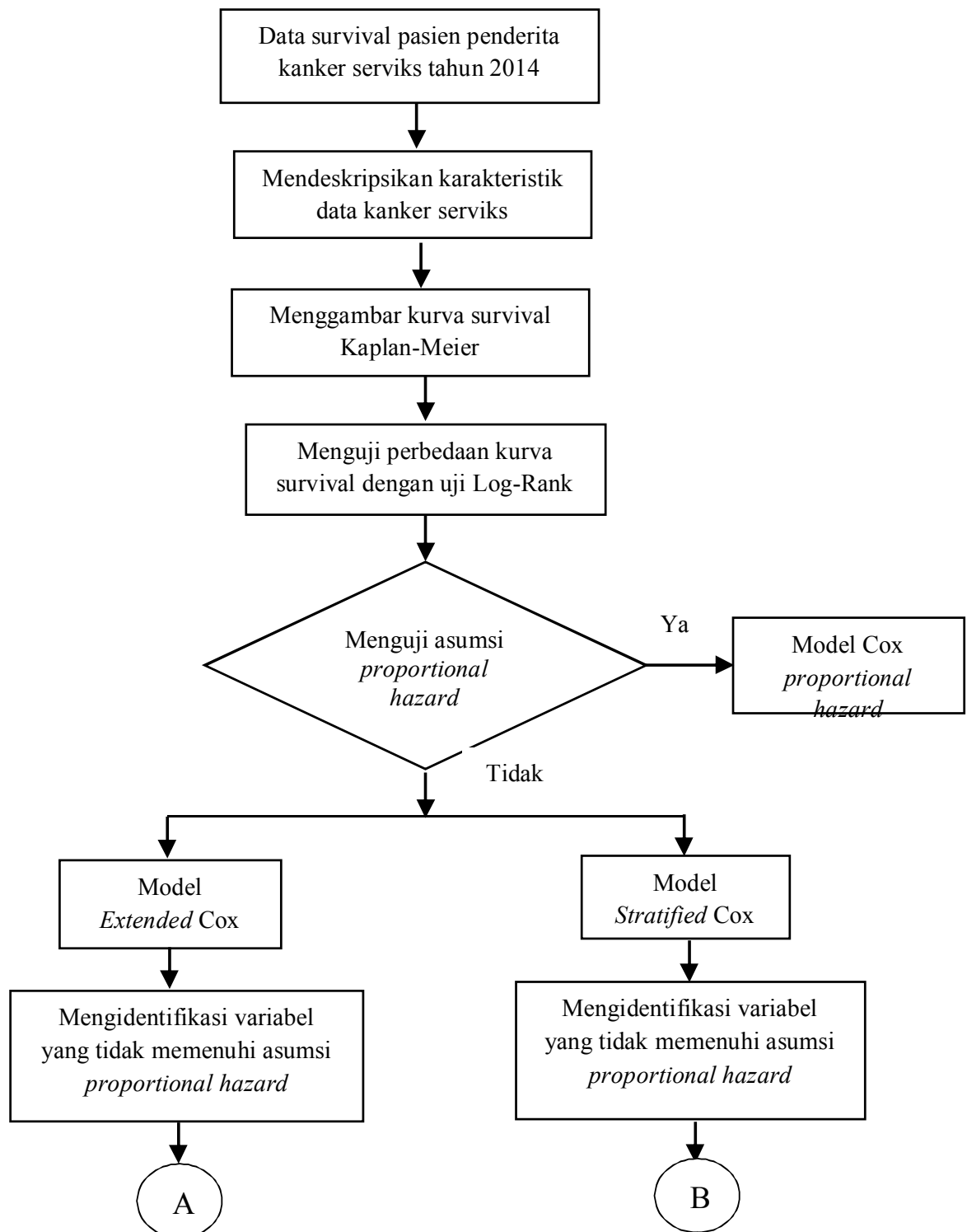
### 3.4 Tahapan Analisis Data

Berikut ini adalah tahapan analisis yang akan dilakukan pada penelitian kali ini.

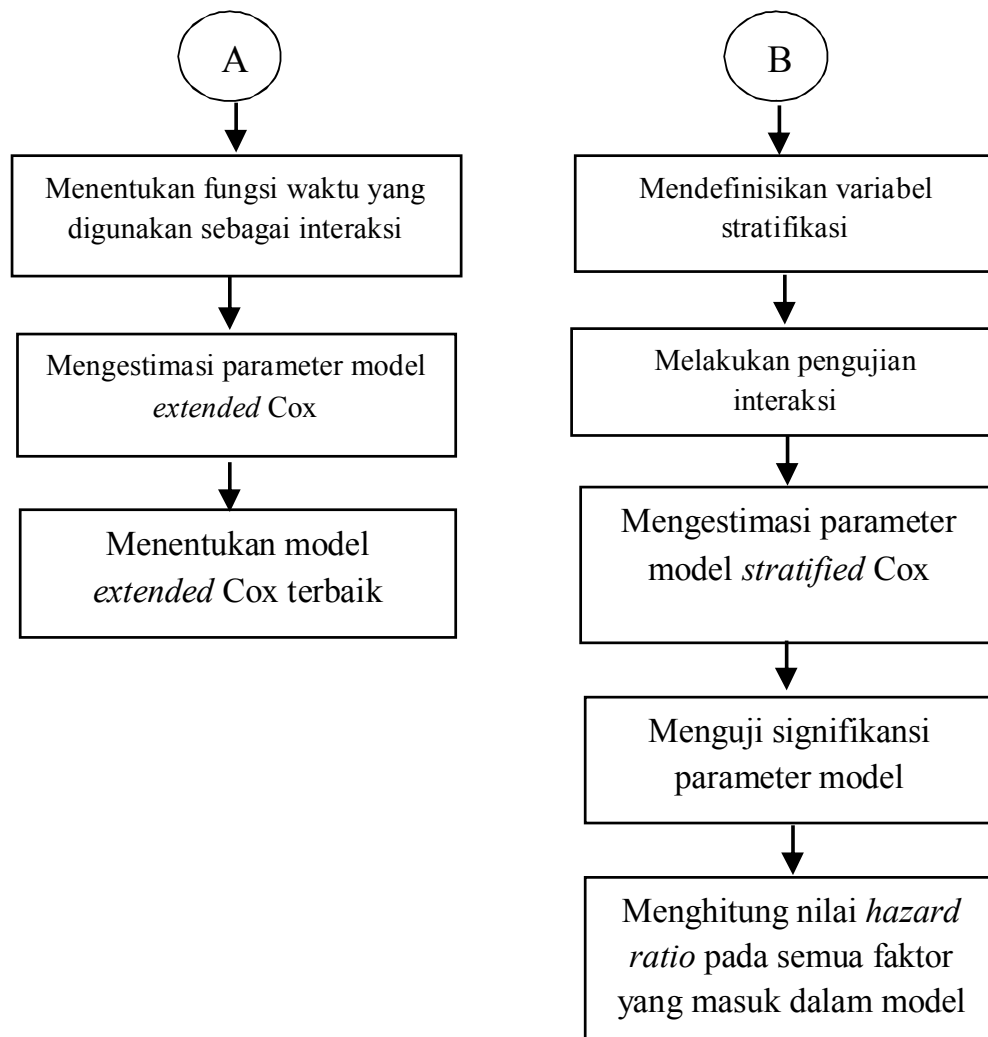
1. Mendeskripsikan karakteristik data pasien kanker serviks yaitu untuk skala rasio menggunakan ukuran pemusatan data sedangkan skala nominal dengan tabulasi silang.
2. Menggambarkan kurva survival pasien kanker serviks berdasarkan usia, stadium, status kemoterapi, status anemia, komplikasi, status operasi, dan penyakit penyerta dengan analisis Kaplan-Meier.
3. Menguji perbedaan kurva survival pasien kanker serviks dalam berbagai kategori pada variabel usia, stadium, status kemoterapi, status anemia, komplikasi, status operasi, dan penyakit penyerta dengan uji Log-Rank.
4. Memeriksa asumsi *proportional hazard* pada faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks.
  - a. Membuat plot  $\ln[-\ln S(t)]$  terhadap waktu survival (T) untuk setiap variabel independen yang berskala nominal yaitu stadium, status kemoterapi, status anemia, komplikasi, status operasi, dan penyakit penyerta.
  - b. Melakukan uji *goodness of fit* untuk mendapatkan keputusan yang lebih objektif.
5. Memodelkan ketahanan hidup penderita kanker serviks. Berikut merupakan langkah-langkah dengan menggunakan model *stratified Cox*.
  - a. Mengidentifikasi variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*.

- b. Mendefinisikan variabel baru ( $Z_g^*$ ) yaitu variabel yang distratifikasi, dengan  $g$  kategori yang dimiliki oleh variabel tersebut.
- c. Melakukan pengujian interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen lain yang masuk dalam model.
- d. Menghitung estimasi parameter model *statified* Cox tanpa interaksi.
- e. Melakukan uji signifikansi parameter model secara serentak dan parsial.
- f. Menghitung nilai *hazard ratio* pada semua variabel independen yang masuk ke dalam model.
- g. Membuat kurva *adjusted* survival untuk mengetahui perbedaan probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks berdasarkan variabel stratifikasi yaitu stadium.
6. Berikut merupakan langkah-langkah dengan menggunakan model *extended* Cox.
  - i. Mengidentifikasi variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*.
  - ii. Menentukan fungsi waktu atau fungsi *heaviside* yang akan digunakan sebagai interaksi waktu dalam bentuk *extended* Cox model ketahanan hidup penderita kanker serviks.
  - iii. Menentukan variabel yang signifikan berdasarkan estimasi parameter dan pengujian model.
  - iv. Menghitung *hazard ratio* dari setiap variabel prediktor yang signifikan mempengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks.
7. Mendapatkan model terbaik untuk memodelkan ketahanan hidup penderita kanker serviks dengan kriteria AIC terkecil.

Tahapan analisis data di atas dapat dijelaskan melalui *flow chart* sebagai berikut.



**Gambar 3.2** Tahapan Analisis Data



**Gambar 3.2** Tahapan Analisis Data (Lanjutan)

*( Halaman ini sengaja dikosongkan )*



## **BAB IV**

### **ANALISIS DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1 Karakteristik Pasien Berdasarkan Faktor-Faktor yang Memengaruhi Ketahanan Hidup Kanker Serviks**

Pada pembahasan awal, gambaran karakteristik pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya akan diberikan berdasarkan faktor-faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidup pasien. Faktor yang memiliki skala rasio yaitu usia ( $X_1$ ) akan dihitung ukuran pemusatan datanya, sementara untuk faktor yang memiliki skala nominal yang meliputi status perkawinan ( $X_2$ ), stadium ( $X_3$ ), jenis pengobatan ( $X_4$ ), penyakit penyerta ( $X_5$ ), komplikasi ( $X_6$ ), dan status anemia ( $X_7$ ) akan digambarkan secara tabulasi silang.

##### **4.1.1 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Usia ( $X_1$ )**

Ketahanan hidup pasien kanker serviks dapat diprediksi berdasarkan faktor usia. Pada Tabel 4.1 akan ditunjukkan karakteristik pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya secara deskriptif berdasarkan faktor usia.

**Tabel 4.1** Statistika Deskriptif Usia Pasien

<b>Variabel</b>	<b>Rata-Rata</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Deviasi Standar</b>	<b>Modus</b>
Usia ( $X_1$ )	49,92	27	79	8,678	48

Berdasarkan Tabel 4.1, pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap rata-rata berumur sekitar 50 tahun dengan usia 27 tahun dan 79 tahun sebagai usia termuda dan tertua. Sementara itu, karakteristik pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap paling banyak adalah berusia 48 tahun. Nilai deviasi standar yaitu 8,678 menunjukkan variasi usia pasien kanker serviks.

#### 4.1.2 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Status Perkawinan ( $X_2$ )

Ketahanan hidup pasien kanker serviks dapat diprediksi berdasarkan faktor status perkawinan. Terdapat dua kategori status perkawinan yang dimiliki pasien kanker serviks di dr.Soetomo, diantaranya adalah belum menikah dan menikah. Pada Tabel 4.2 akan ditunjukkan karakteristik pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD dr.Soetomo Surabaya secara deskriptif berdasarkan faktor status perkawinan.

**Tabel 4.2** Tabulasi Silang Status Perkawinan dengan Status Pasien

		Status Perkawinan ( $X_2$ )		Total
		Tersensor	Meninggal	
Status Pasien	Belum Menikah	10 (1,224%)	0 (0%)	10 (1,224%)
	Telah Menikah	767 (93,88%)	40 (4,895%)	807 (98,78%)
	<b>Total</b>	777 (95,104%)	40 (4,895%)	817 (100%)

Berdasarkan Tabel 4.2 dapat dilihat bahwa presentase terbesar status perkawinan pasien kanker serviks telah menikah yang menjalani rawat inap di RSUD dr.Soetomo yaitu sebesar 93,88%. 40 dari 4,895% pasien kanker serviks yang mengalami *event* atau meninggal, memiliki status perkawinan telah menikah.

#### 4.1.3 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Stadium ( $X_3$ )

Karakteristik pasien kanker serviks secara umum, penting pula diketahui karakteristik pasien berdasarkan stadium dengan status pasien yaitu hidup atau meninggal. Berdasarkan Tabel 4.3, dapat dilihat bahwa dari total 1,96% pasien dengan stadium 0, 1,836% diantaranya bertahan hidup. Pada stadium I, seluruh pasien kanker serviks tidak mengalami *event* yaitu meninggal, sedangkan dari total 27,79% pasien pada stadium II dan 63,89% pasien pada stadium III, persentase pasien yang bertahan hidup secara berturut adalah 27,54% dan 61,32%. Pada stadium IV, 1,101% dari 3,061%

pasien mampu bertahan hidup. Jika dilihat dari persentase pasien kanker serviks setiap stadium, persentase pasien yang bertahan hidup lebih sedikit dari pada persentase pasien yang meninggal hanya dimiliki oleh stadium IV. Hal ini menunjukkan secara deskriptif bahwa peluang pasien kanker serviks pada stadium IV untuk hidup lebih kecil dari pada stadium yang lain seperti yang terlihat pada Tabel 4.3.

**Tabel 4.3** Tabulasi Silang Stadium dengan Status Pasien

		Status Pasien		Total
		Hidup	Meninggal	
Stadium (X <sub>3</sub> )	0	15 (1,836%)	1 (0,12%)	16 (1,96%)
	I	27 (3,304%)	0 (0%)	27 (3,304%)
	II	225 (27,54%)	2 (0,245%)	227 (27,79%)
	III	501 (61,32%)	21 (2,57%)	522 (63,89%)
	IV	9 (1,101%)	16 (1,96%)	25 (3,061%)
	Total	777 (95,10%)	40 (4,895%)	817 (100%)

#### 4.1.4 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Jenis Pengobatan (X<sub>4</sub>)

Terdapat empat jenis pengobatan atau tindakan yang disediakan RSUD Dr. Soetomo untuk menangani penyakit kanker serviks yaitu kemoterapi, transfusi PRC, Operasi, serta kombinasi kemoterapi dan transfusi PRC. Jenis pengobatan yang dijalani oleh pasien kanker serviks adalah berdasarkan keputusan dokter atau tenaga medis yang dilihat dari kondisi pasien sebelum menjalani pengobatan hubungan antara jenis pengobatan dengan status pasien yang hidup atau meninggal. Berdasarkan Tabel 4.4, jika dilihat bahwa berdasarkan pasien kanker serviks yang mengalami *event* atau meninggal, persentase terbesar dimiliki pasien yang menjalani pengobatan transfusi PRC dengan nilai 2,33%, sedangkan persen-

tase pasien yang menjalani kemoterapi dan bertahan hidup adalah 50,31% dan merupakan persentase terbesar dari pasien yang bertahan hidup secara keseluruhan seperti yang dapat dilihat pada tabulasi silang yang disajikan dalam Tabel 4.4.

**Tabel 4.4** Tabulasi Silang Jenis Pengobatan dengan Status Pasien

		Status Pasien		Total
		Hidup	Meninggal	
<b>Jenis Pengobatan (X<sub>4</sub>)</b>	<b>Kemoterapi</b>	411 (50,31%)	9 (1,102%)	420 (51,41%)
	<b>Transfusi PRC</b>	235 (28,76%)	19 (2,33%)	254 (31,1%)
	<b>Operasi</b>	70 (8,57%)	5 (0,61%)	75 (9,18%)
	<b>Kemoterapi +Transfusi PRC</b>	61 (7,47%)	7 (0,86%)	68 (8,32%)
	<b>Total</b>	777 (95,10%)	40 (4,9%)	817 (100%)

#### 4.1.5 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Penyakit Penyerta (X<sub>5</sub>)

Kanker serviks bisa menjadi penyakit penyerta jika adanya kanker serviks disebabkan karena penyakit lain. Penyakit lain yang bisa menyebabkan kanker serviks adalah penyakit yang masih dalam jenis tumor ginekologi yaitu tumor yang menyerang sistem reproduksi wanita. Selanjutnya dalam Tabel 4.5 akan disajikan hubungan penyakit penyerta dengan status pasien secara deskriptif.

**Tabel 4.5** Tabulasi silang Penyakit Penyerta dengan Status Pasien

		Status Pasien		Total
		Tersensor	Meninggal	
<b>Penyakit Penyerta (X<sub>5</sub>)</b>	<b>Tidak</b>	671 (82,13%)	30 (3,67%)	701 (85,8%)
	<b>Iya</b>	106 (12,97%)	10 (1,22%)	116 (14,2%)
<b>Total</b>		777 (95,10%)	40 (4,895%)	817 (100%)

Tabel 4.5 menunjukkan bahwa persentase pasien kanker serviks yang meninggal karena kanker serviks sebagai penyakit utama lebih besar dari pada kanker serviks sebagai penyakit penyerta yaitu 3,67% dibanding 1,22%.

#### 4.1.6 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Komplikasi ( $X_6$ )

Salah satu faktor yang diduga dapat memengaruhi lama waktu survival atau ketahanan hidup kanker serviks adalah adanya penyakit lain yang diderita atau sering disebut mengalami komplikasi karena kanker sudah menyebar ke anggota tubuh lain yang mengakibatkan terganggunya fungsi anggota tubuh tersebut. Komplikasi penyakit yang diderita oleh pasien tidak hanya satu jenis penyakit tetapi beberapa penyakit lain yang mematikan. Adanya komplikasi penyakit dapat memperburuk kondisi pasien, sehingga peluang untuk bertahan hidup semakin kecil. Berikut merupakan karakteristik pasien berdasarkan komplikasi dengan status pasien yaitu hidup atau meninggal seperti yang diberikan oleh Tabel 4.6.

**Tabel 4.6** Tabulasi Silang Komplikasi dengan Status Pasien

		Status Pasien		Total
		Hidup	Meninggal	
Komplikasi ( $X_6$ )	Tidak	582 (71,24%)	4 (0,49%)	586 (71,73%)
	Ya	195 (23,87%)	36 (4,41%)	231 (28,28%)
Total		777 (95,10%)	40 (4,896%)	817 (100%)

Berdasarkan Tabel 4.6, dapat dilihat bahwa persentase pasien kanker serviks yang meninggal karena mengalami komplikasi adalah 4,41%, sedangkan persentase pasien yang meninggal bukan karena mengalami komplikasi adalah 0,49%. Hal ini menunjukkan bahwa secara deskriptif peluang pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi untuk bertahan hidup lebih rendah dari pada pasien yang tidak mengalami komplikasi.

#### 4.1.7 Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Anemia ( $X_7$ )

Anemia adalah berkurangnya kadar hemoglobin dalam darah. Jika kadar hemoglobin kurang dari 10 gr/dl, maka pasien dikatakan mengalai anemia. Kadar hemoglobin pasien kanker serviks diukur sebelum pengobatan. Status anemia juga digunakan oleh dokter atau tenaga medis untuk menentukan jenis pengobatan yang sesuai untuk pasien kanker serviks. Berikut merupakan karakteristik pasien berdasarkan faktor anemia dengan status pasien yaitu hidup atau meninggal seperti yang diberikan oleh Tabel 4.7.

**Tabel 4.7** Tabulasi Silang Anemia dengan Status Pasien

		Status Pasien		Total
		Hidup	Meninggal	
Anemia ( $X_7$ )	Tidak	486 (59,49%)	15 (1,84%)	501 (62,47%)
	Ya	291 (35,62%)	25 (3,01%)	316 (38,68%)
Total		777 (95,10%)	40 (4,89%)	817 (100%)

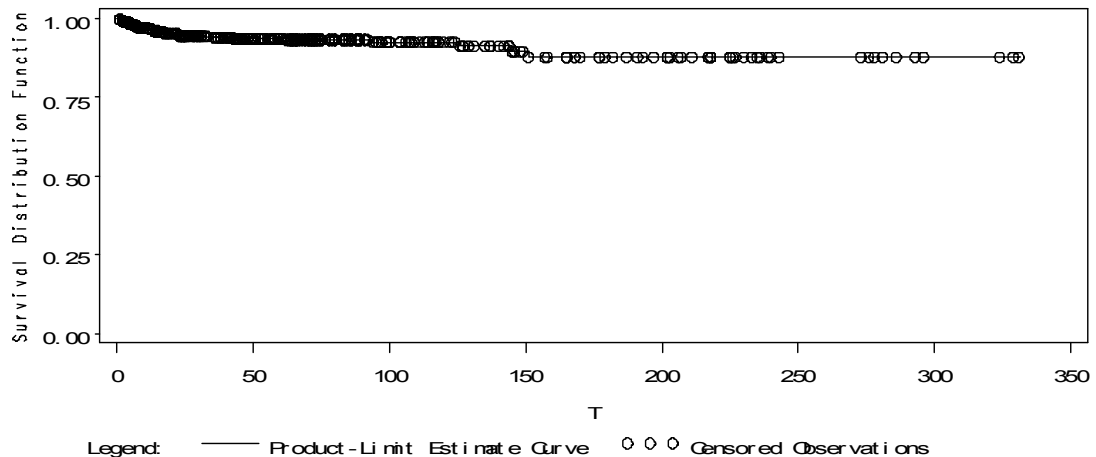
Berdasarkan Tabel 4.7, dapat dilihat bahwa persentase pasien kanker serviks yang meninggal karena mengalami anemia adalah 3,01%, sedangkan persentase pasien yang meninggal bukan karena mengalami anemia adalah 1,84%.

#### 4.2 Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank

Kurva survival Kaplan-Meier digunakan untuk mengetahui karakteristik kurva survival pasien kanker serviks berdasarkan faktor-faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks yaitu status perkawinan, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia, sedangkan uji Log-Rank digunakan untuk membandingkan kurva survival dalam grup yang berbeda.

Sebelum mengetahui karakteristik dan perbedaan kurva survival kanker serviks berdasarkan faktor-faktor yang meme-

ngaruhinya, terlebih dahulu dilakukan analisis deskriptif dengan kurva survival Kaplan-Meier untuk mengetahui Gambaran karakteristik secara umum kurva survival yang disajikan dalam Gambar 4.1.



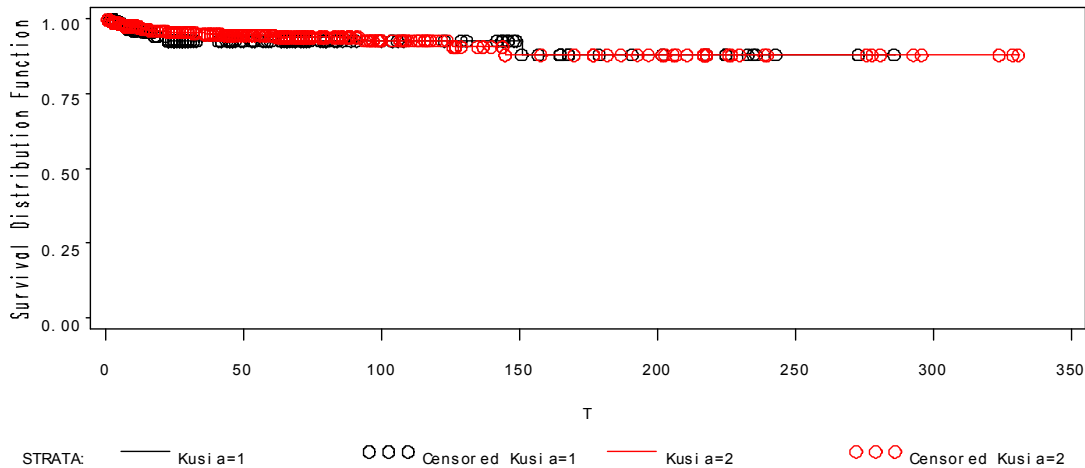
**Gambar 4.1** Kurva Survival Kaplan-Meier Pasien Kanker Serviks

Berdasarkan dari Gambar 4.1, dapat dilihat bahwa kurva turun secara lambat hal ini dikarenakan banyak data tersensor artinya banyak pasien yang tidak mengalami *event* atau masih bertahan hidup selama satu tahun. Dari Gambar 4.1 juga dapat dilihat bahwa probabilitas ketahanan hidup satu tahun (*one year survival rate*) pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo masih tinggi yaitu berkisar antara 0,8 hingga 1.

Karakteristik kurva survival yang disajikan oleh kurva survival Kaplan-Meier pada Gambar 4.1 merupakan Gambaran karakteristik kurva survival secara umum. Berikut akan dijelaskan karakteristik kurva survival pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya berdasarkan faktor status perkawinan, stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi dan status anemia. Kemudian dilanjutkan dengan uji Log-Rank untuk mengetahui perbedaan kurva survival antar grup dari setiap faktor tersebut.

#### 4.2.1 Faktor Usia Penderita Kanker Serviks

Kanker serviks biasanya terjadi pada wanita yang telah memasuki usia dewasa (usia 27-45 tahun) hingga lansia (usia 46 tahun keatas). Kurva survival Kaplan-Meier penderita kanker serviks berdasarkan usia ditunjukkan pada Gambar 4.2 berikut ini



**Gambar 4.2** Kurva *Survival* Kaplan-Meier Berdasarkan Faktor Usia

Warna hitam pada Gambar 4.2 menunjukkan kurva survival penderita kanker serviks yang tergolong kedalam usia dewasa, sedangkan warna merah menunjukkan kurva survival penderita kanker serviks yang tergolong kedalam usia lansia. Terlihat kedua kurva tersebut berhimpit dari awal hingga akhir. Artinya penderita kanker serviks yang berumur dewasa ataupun lansia memiliki probabilitas untuk dapat bertahan hidup hingga satu tahun yang relatif sama, yaitu masih di atas 75%.

Untuk menguatkan kesimpulan bahwa penderita kanker serviks yang berusia dewasa dan lansia memiliki probabilitas yang cenderung sama, maka dilakukan uji Log-Rank dengan hasil ditunjukkan pada Tabel 4.8 sebagai berikut

**Tabel 4.8** Uji Log-Rank Faktor Usia

Log-Rank	df	<i>p-Value</i>
0,215	1	0,643

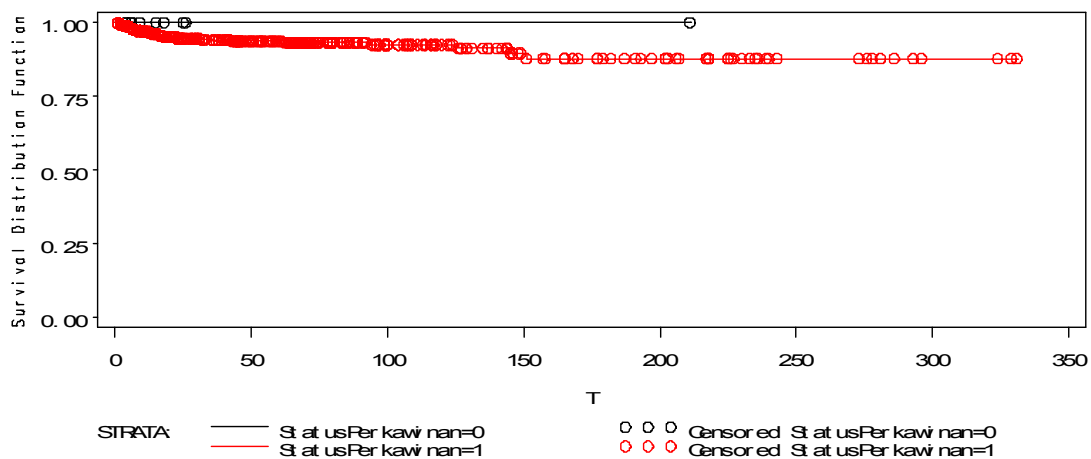
Tabel 4.1 menunjukkan hasil uji *log rank* untuk faktor usia dengan nilai uji Log-Rank sebesar 0,215 dan *p-value* sebesar 0,643.



Apabila digunakan  $\alpha$  sebesar 0,01 maka dapat menghasilkan keputusan gagal tolak  $H_0$  yang berarti tidak ada perbedaan antara kurva survival antara penderita kanker serviks yang berusia dewasa dan lansia sehingga dapat disimpulkan penderita kanker serviks yang berusia dewasa dan lansia memiliki probabilitas dapat bertahan hidup selama satu tahun yang cenderung sama.

#### 4.2.2 Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Pada Faktor Status Perkawinan ( $X_2$ )

Berikut ini disajikan kurva survival Kaplan-Meier untuk status perkawinan.



**Gambar 4.3** Kurva Survival Kaplan-Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Status Perkawinan

Dari Gambar 4.3, dapat dilihat bahwa garis merah merupakan kategori untuk pasien yang sudah menikah dan garis hitam merupakan pasien yang belum menikah. Berdasarkan kurva Kaplan-Meier status perkawinan garis dengan kategori telah menikah dan belum menikah saling berimpit satu sama lain. Sehingga dari gambar tersebut diduga tidak ada perbedaan kurva survival diantara pasien kanker serviks yang memiliki status belum menikah dan sudah menikah. Probabilitas ketahanan hidup satu tahun (*one year survival rate*) pasien kanker serviks dari kedua status perkawinan tersebut juga cukup tinggi yaitu berkisar antara

0,8 hingga 1. Selanjutnya untuk menguji dugaan tersebut, maka perlu dilakukan uji Log-Rank untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan antara kurva survival pasien kanker serviks berdasarkan penyakit penyerta.

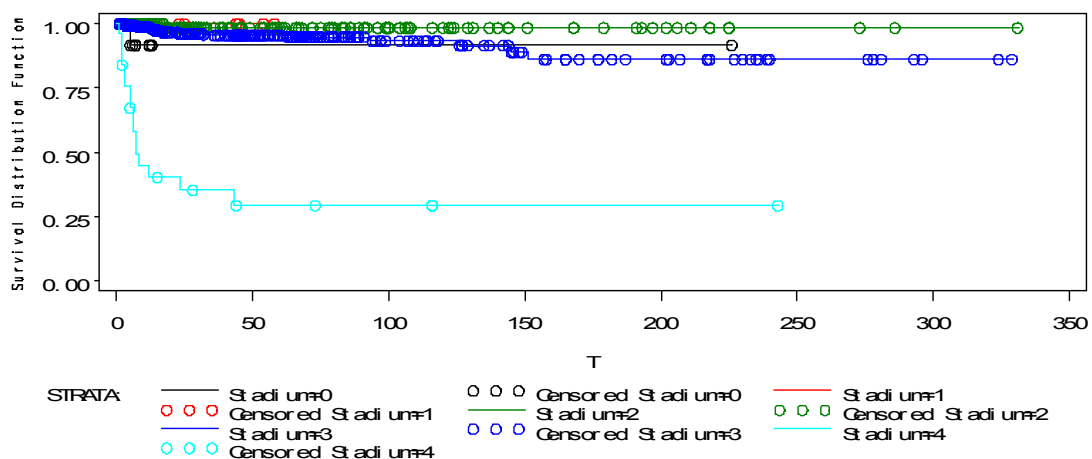
**Tabel 4.9** Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Status Perkawinan

Log-Rank	df	<i>P-value</i>
0,4240	1	0,5150

Berdasarkan hasil uji Log-Rank yang disajikan pada Tabel 4.9, diperoleh nilai statistik uji sebesar 0,4240 dengan derajat bebas 1 didapatkan *p-value* uji ini sebesar 0,5150. Jika dibandingkan dengan nilai  $\alpha$  yakni sebesar 0,01, maka *p-value* lebih dari  $\alpha$ . Sehingga keputusannya adalah gagal tolak  $H_0$ . Hal ini memberikan kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan waktu survival kanker serviks dengan status perkawinan.

#### 4.2.3 Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Pada Faktor Stadium ( $X_3$ )

Berikut ini disajikan kurva survival Kaplan-Meier untuk stadium.



**Gambar 4.4** Kurva Survival Kaplan-Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Stadium

Pada Gambar 4.4, garis hitam menunjukkan kurva pasien kanker serviks dengan stadium 0, garis merah stadium I, garis hijau

stadium II, garis biru tua stadium III dan garis biru muda stadium IV. Dari kurva Kaplan-Meier tersebut, dapat dilihat bahwa kurva untuk stadium 0, I, II, dan III saling berimpit dan masing-masing turun secara lambat. Sehingga dari Gambar tersebut diduga tidak ada perbedaan kurva survival diantara stadium 0, stadium I, stadium II, dan stadium III. Probabilitas ketahanan hidup satu tahun (*one year survival rate*) pasien kanker serviks dari keempat stadium tersebut juga cukup tinggi yaitu berkisar antara 0,8 hingga 1.

Kurva survival untuk stadium IV berada jauh dibawah stadium 0, I, II, dan III. Hal ini menunjukkan bahwa waktu survival untuk stadium IV lebih rendah dari pada stadium yang lain. Selain itu kurva untuk stadium IV juga berada jauh dibawah kurva stadium 0, I, II, dan III yang menunjukkan bahwa kurva survival untuk stadium IV berbeda dengan stadium yang lain dan probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks juga lebih rendah.

Untuk mendukung dugaan tersebut, maka perlu dilakukan uji Log-Rank untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang berarti antara waktu survival pasien kanker serviks berdasarkan stadium.

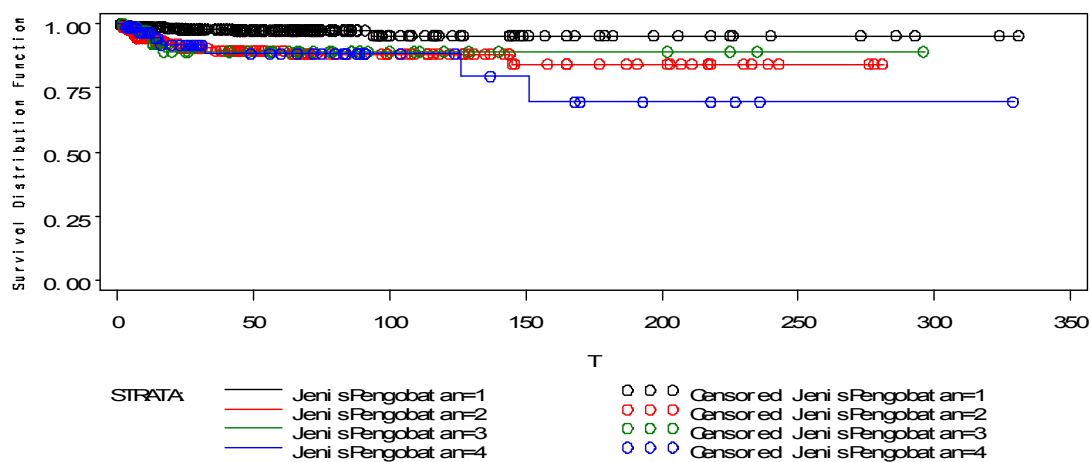
**Tabel 4.10** Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Stadium

<b>Log-Rank</b>	<b>df</b>	<b><i>P-value</i></b>
272,1655	4	<0,0001

Berdasarkan hasil uji Log-Rank yang disajikan pada Tabel 4.10, diperoleh nilai statistik uji sebesar 272,1655 dengan derajat bebas 4 didapatkan *p-value* uji ini sebesar <0,0001. Jika dibandingkan dengan nilai  $\alpha$  yakni sebesar 0,01, maka *p-value* kurang dari  $\alpha$ . Sehingga uji ini menghasilkan keputusan tolak  $H_0$ . Hal ini memberikan kesimpulan bahwa minimal ada satu perbedaan kurva survival antara stadium 0, stadium I, stadium II, stadium III, dan stadium IV.

#### 4.2.4 Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Pada Faktor Jenis Pengobatan ( $X_4$ )

Gambaran tentang karakteristik kurva survival berdasarkan variabel jenis pengobatan yang terdiri atas empat kategori yaitu kemoterapi dengan garis hitam, transfusi PRC dengan garis merah, garis hijau untuk operasi, dan garis biru untuk kombinasi antara kemoterapi dan transfusi PRC akan disajikan dengan kurva survival Kaplan-Meier dalam Gambar 4.5.



**Gambar 4.5** Kurva Survival Kaplan-Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Jenis Pengobatan

Berdasarkan Gambar 4.5 dapat dilihat bahwa kurva untuk jenis pengobatan transfusi PRC, operasi, serta kombinasi kemoterapi dan transfusi PRC saling berimpit namun berada dibawah kurva survival untuk jenis pengobatan kemoterapi. Sehingga diduga ada perbedaan kurva survival antara jenis pengobatan kemoterapi dengan tiga jenis pengobatan yang lain. Untuk mendukung dugaan tersebut, maka perlu dilakukan uji Log-Rank untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang berarti antara kurva survival pasien kanker serviks berdasarkan jenis pengobatan.

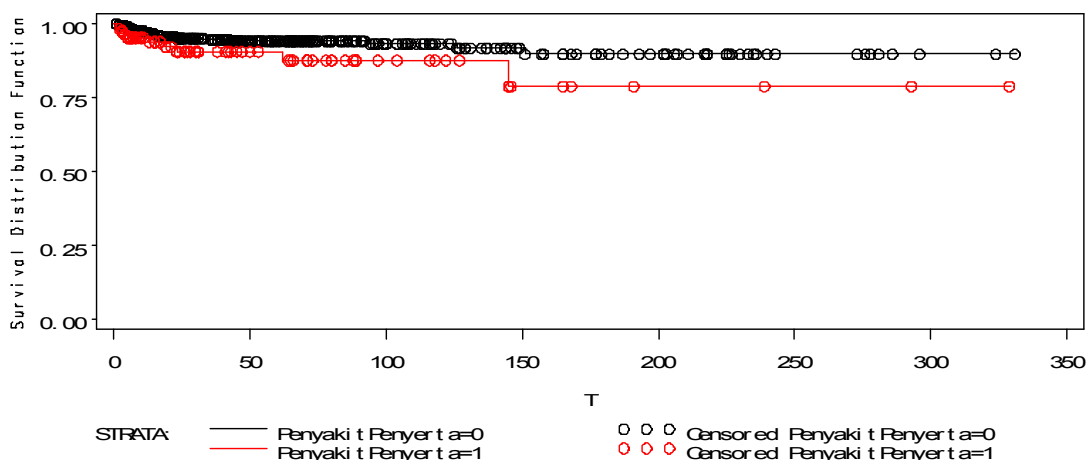
**Tabel 4.11** Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Jenis Pengobatan

Log-Rank	df	P-value
15,7877	3	<0,0013

Dari hasil Uji Log-Rank yang disajikan dalam Tabel 4.11, diperoleh nilai statistik uji sebesar 15,7877 dengan derajat bebas 3 didapatkan  $p$ -value uji ini sebesar  $<0,0013$ . Jika dibandingkan dengan nilai  $\alpha$  yakni sebesar 0,01, maka  $p$ -value lebih kecil dari  $\alpha$ . Sehingga uji ini menghasilkan keputusan tolak  $H_0$ . Hal ini memberi kesimpulan bahwa minimal ada satu perbedaan waktu *survival* antara jenis pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, serta kombinasi kemoterapi dan transfusi PRC.

#### 4.2.5 Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Pada Faktor Penyakit Penyerta ( $X_5$ )

Kurva survival Kaplan-Meier untuk faktor penyakit penyerta disajikan dalam Gambar 4.6, dimana garis hitam menunjukkan kurva untuk kanker serviks sebagai penyakit utama, sedangkan garis merah untuk kanker serviks sebagai penyakit penyerta.



**Gambar 4.6** Kurva Survival Kaplan-Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Penyakit Penyerta

Dari Gambar 4.6, dapat dilihat bahwa kurva untuk kanker serviks sebagai penyakit utama dan penyakit penyerta saling berimpit. Sehingga diduga tidak ada perbedaan waktu survival diantara keduanya. Selanjutnya untuk menguji dugaan tersebut, maka perlu dilakukan uji Log-Rank untuk mengetahui ada tidaknya

perbedaan antara kurva survival pasien kanker serviks berdasarkan penyakit penyerta.

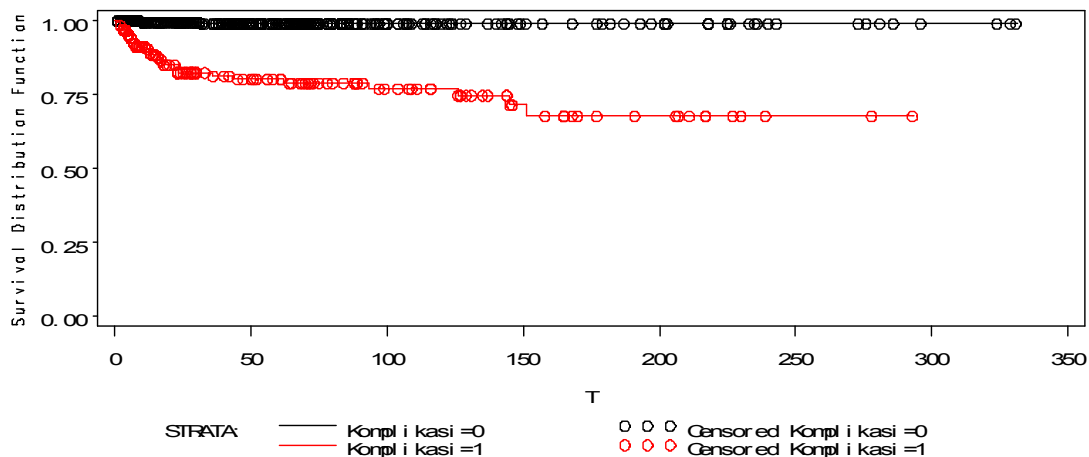
**Tabel 4.12** Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Penyakit Penyerta

<b>Log-Rank</b>	<b>df</b>	<b><i>P-value</i></b>
4,5633	1	0,0327

Berdasarkan hasil uji Log-Rank yang disajikan pada Tabel 4.12, diperoleh nilai statistik uji sebesar 4,5633 dengan derajat bebas 1 didapatkan *p-value* uji ini sebesar 0,0327. Jika dibandingkan dengan nilai  $\alpha$  yakni sebesar 0,01, maka *p-value* lebih dari  $\alpha$ . Sehingga keputusannya adalah gagal tolak  $H_0$ . Hal ini memberi kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan waktu survival kanker serviks sebagai penyakit utama dan penyakit penyerta.

#### **4.2.6 Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Pada Faktor Komplikasi ( $X_6$ )**

Kurva survival Kaplan-Meier untuk faktor komplikasi disajikan dalam Gambar 4.7, dimana garis hitam menunjukkan kurva pasien kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi. Kurva tersebut membentuk garis sejajar yang disebabkan karena seluruh data tersensor artinya tidak terdapat pasien yang mengalami *event* atau seluruh pasien yang tidak mengalami komplikasi mampu bertahan hidup dalam satu tahun. Sedangkan garis merah menunjukkan kurva pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi. Hal ini menunjukkan probabilitas keta-hanan hidup pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi lebih rendah dari pada pasien yang tidak mengalami komplikasi. Dari kedua kurva yang tidak saling berimpit dapat diduga bahwa terdapat perbedaan kurva survival antara pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi dengan pasien yang tidak mengalami komplikasi, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4.7 dibawah ini.



**Gambar 4.7** Kurva Survival Kaplan-Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Komplikasi

Untuk membuktikan kebenaran dugaan tersebut, maka dilakukan uji Log-Rank yang disajikan dalam Tabel 4.12.

**Tabel 4.13** Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Komplikasi

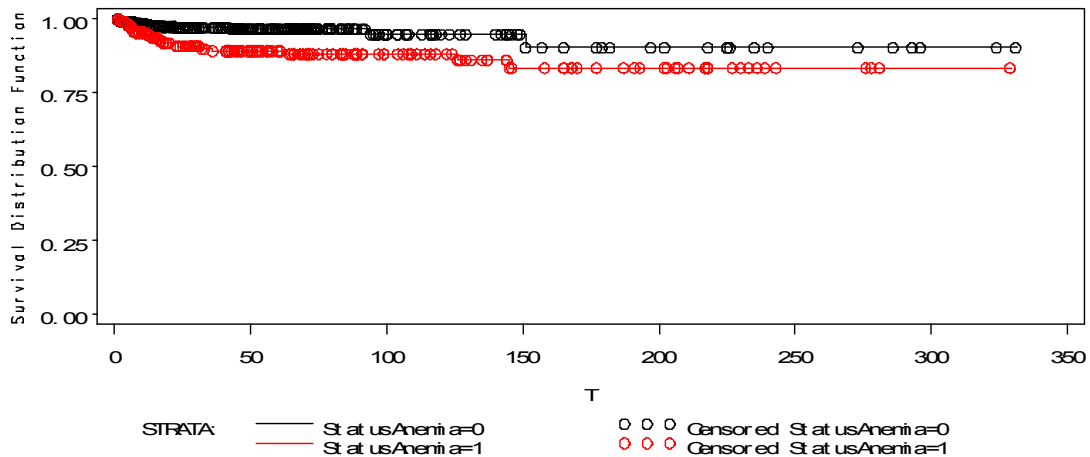
Log-Rank	df	<i>P-value</i>
77,5287	1	<0,0001

Berdasarkan hasil uji Log-Rank yang disajikan pada Tabel 4.13, diperoleh nilai statistik uji sebesar 77,5287 dengan derajat bebas 1 dan *p-value* uji ini sebesar <0,0001. Jika dibandingkan dengan nilai  $\alpha$  yakni sebesar 0,01, maka *p-value* kurang dari  $\alpha$ . Sehingga uji ini menghasilkan keputusan tolak  $H_0$ . Hal ini memberi kesimpulan bahwa terdapat perbedaan waktu survival antara pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi dengan pasien yang tidak mengalami komplikasi.

#### 4.2.7 Kurva Survival Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Pada Faktor Status Anemia ( $X_7$ )

Gambaran tentang karakteristik kurva survival berdasarkan status anemia disajikan dalam Gambar 4.8, dimana kurva dengan garis hitam untuk pasien kanker serviks yang tidak mengalami anemia dan kurva dengan garis merah untuk pasien yang mengalami anemia saling berimpit pada awal waktu survival yaitu

sekitar kurang dari 20 hari. Hal ini menunjukkan bahwa secara grafis tidak ada perbedaan kurva survival antara pasien kanker serviks yang tidak mengalami anemia dengan pasien yang mengalami anemia.



**Gambar 4.8** Kurva Survival Kaplan-Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Status Anemia

Selanjutnya untuk mengetahui kebenaran dugaan secara statistik bahwa adanya perbedaan kurva survival antara pasien kanker serviks yang tidak mengalami anemia dengan pasien yang mengalami anemia berdasarkan Gambar 4.8, maka perlu dilakukan uji Log-Rank sebagai berikut.

**Tabel 4.14** Hasil Uji Log-Rank Berdasarkan Status Anemia

Log-Rank	df	<i>P-value</i>
9,7431	1	0,0121

Berdasarkan Tabel 4.14, diperoleh nilai statistik uji sebesar 9,7431 dengan derajat bebas 1 dan *p-value* uji ini sebesar 0,0121. Jika dibandingkan dengan nilai  $\alpha$  yakni sebesar 0,01, maka *p-value* lebih dari  $\alpha$ . Sehingga uji ini menghasilkan keputusan gagal tolak  $H_0$ . Hal ini memberi kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan waktu survival antara pasien kanker serviks yang mengalami anemia dengan pasien yang tidak mengalami anemia.



### 4.3 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* (PH)

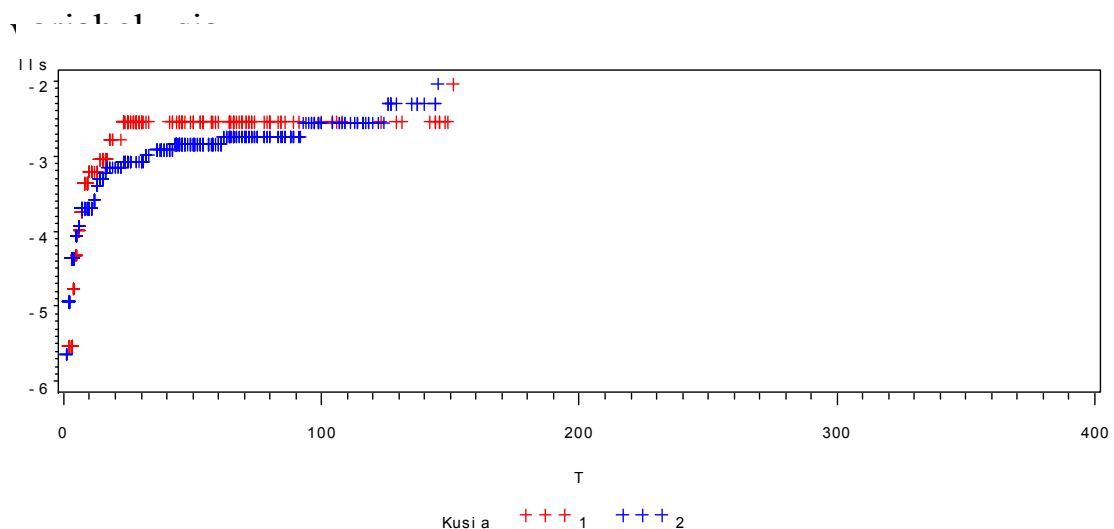
Sebelum membuat model, terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan asumsi *proportional hazard* pada faktor-faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks. Pengujian asumsi *proportional hazard* dilakukan untuk memeriksa apakah faktor-faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks independen terhadap waktu. Pada penelitian kali ini digunakan tiga pendekatan dalam pengujian asumsi *proportional hazard* yaitu metode grafik, metode *goodness of fit*.

#### 4.3.1 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Dengan Metode Grafik

Metode grafik yang digunakan untuk pengujian asumsi *proportional hazard* adalah plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  untuk setiap faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidup kanker serviks. Berikut ini akan ditunjukkan bagaimana bentuk plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  untuk setiap faktor.

##### 1. Faktor Usia ( $X_1$ )

Berikut ini merupakan plot  $\ln[-\ln S(t)]$  terhadap waktu untuk



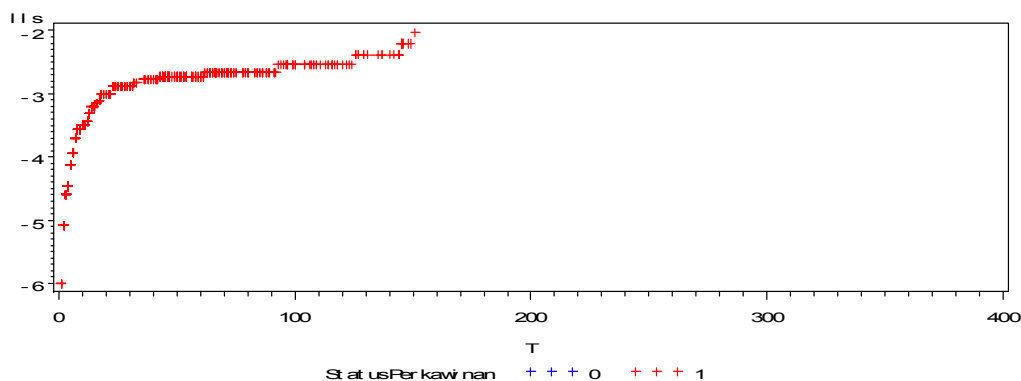
**Gambar 4.9** Plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  Penderita Berdasarkan Usia

Gambar 4.9 menunjukkan plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  dari penderita kanker serviks berdasarkan faktor usia penderita. Warna merah

menunjukkan penderita kanker serviks yang berusia dewasa sedangkan warna biru menunjukkan penderita kanker serviks yang berusia lansia. Plot merah dan biru terlihat sejajar, sehingga mengindikasikan bahwa laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks cenderung konstan atau dengan kata lain asumsi *proportional hazard* terpenuhi.

## 2. Faktor Status Perkawinan ( $X_2$ )

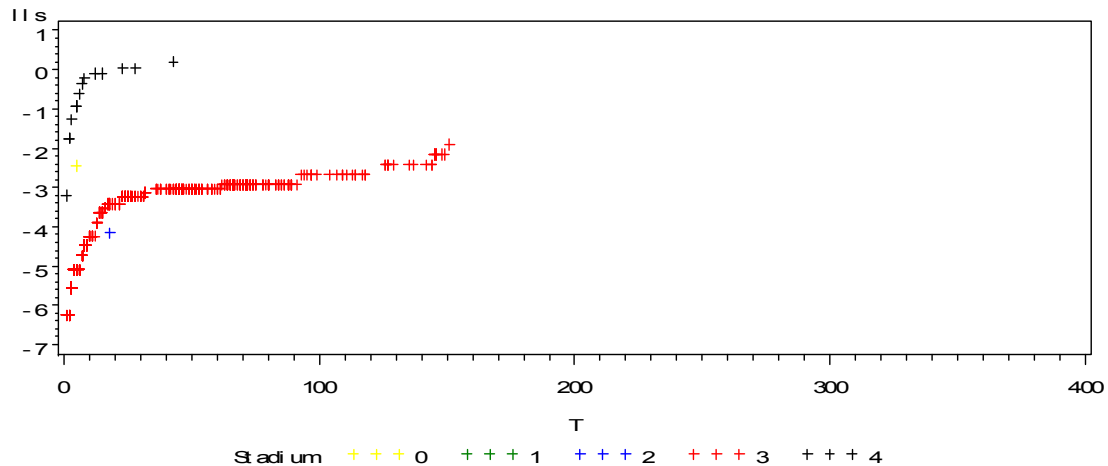
Berikut ini merupakan plot  $\ln[-\ln S(t)]$  terhadap waktu untuk variabel status perkawinan. Warna merah pada gambar di atas menunjukkan penderita kanker serviks yang sudah menikah sedangkan warna biru yang tidak terlihat pada gambar menunjukkan penderita kanker serviks yang belum menikah. Namun karena sedikitnya data maka tidak diketahui apakah selanjutnya akan tetap sejajar atau tidak. Sehingga secara visual tidak dapat disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi untuk faktor status perkawinan dimana ditunjukkan pada Gambar 4.10



**Gambar 4.10** Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Status Perkawinan

### 3. Faktor Stadium ( $X_3$ )

Berikut ini merupakan plot  $\ln[-\ln S(t)]$  terhadap waktu untuk variabel stadium.



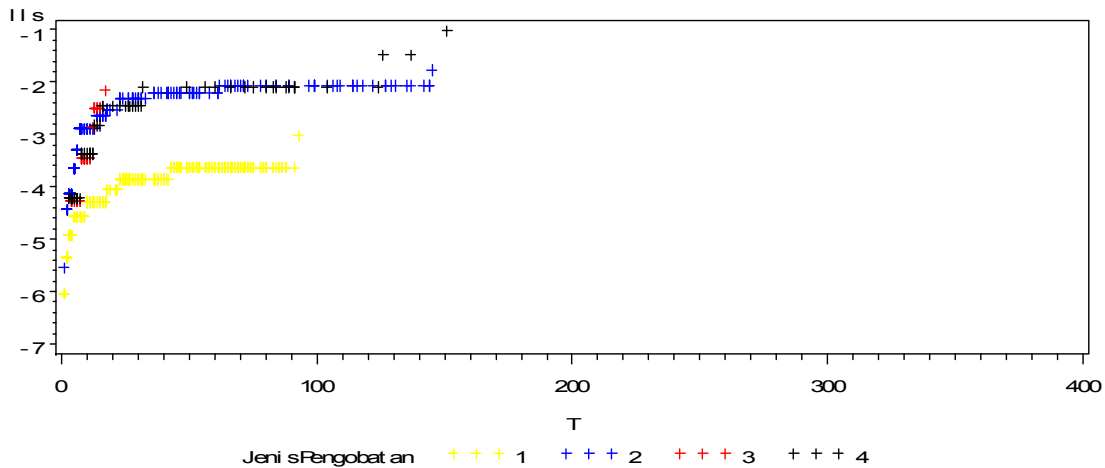
**Gambar 4.11** Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Stadium

Gambar 4.11 di atas menunjukkan plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  penderita kanker serviks berdasarkan faktor stadium. Dalam plot hanya muncul empat warna, warna kuning menunjukkan stadium 0, warna biru menunjukkan stadium II, warna merah menunjukkan stadium III dan warna hitam menunjukkan stadium IV. Plot untuk penderita kanker serviks stadium I tidak muncul sebab selama penelitian berlangsung, tidak ada satupun penderita kanker serviks stadium I yang meninggal dunia.

Secara visual, dapat dilihat plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  penderita kanker serviks pada stadium III dan IV sejajar yang mengindikasikan terpenuhinya asumsi *proportional hazard*. Plot penderita kanker serviks stadium 0 dan II tidak terlalu terlihat apakah sejajar atau tidak karena terdapat sedikitnya data. Sehingga pada plot tersebut tidak dapat disimpulkan secara visual apakah asumsi *proportional hazard* untuk faktor stadium terpenuhi atau tidak.

#### 4. Faktor Jenis Pengobatan ( $X_4$ )

Gambar 4.12 di bawah ini menunjukkan plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  penderita kanker serviks berdasarkan faktor jenis pengobatan yang diberikan kepada penderita kanker serviks.



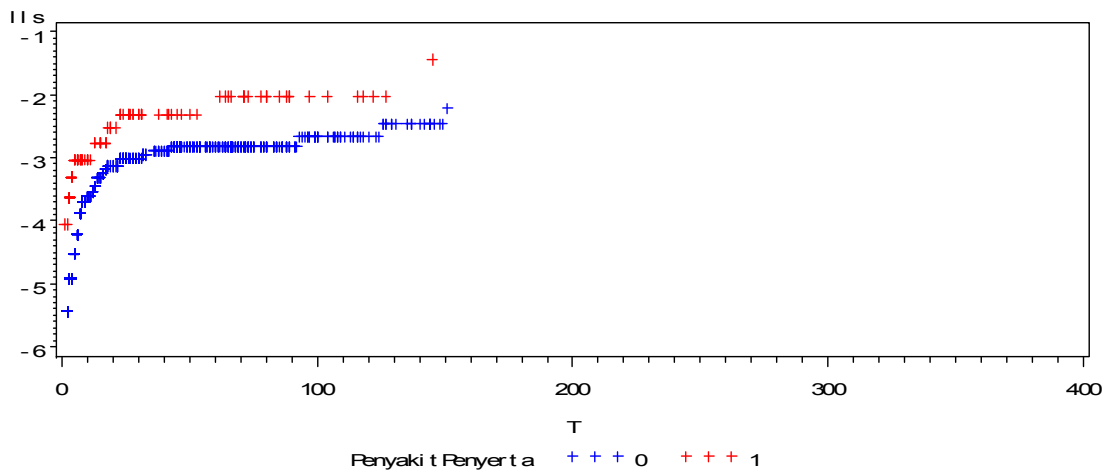
**Gambar 4.12** Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Jenis Pengobatan

Pada Gambar di atas, warna kuning menunjukkan jenis pengobatan kemoterapi, warna biru menunjukkan jenis pengobatan transfusi PRC, warna merah menunjukkan jenis pengobatan operasi dan warna hitam menunjukkan jenis pengobatan kemoterapi sekaligus transfusi PRC. Berdasarkan Gambar di atas dapat dilihat plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  penderita kanker serviks berdasarkan jenis pengobatan yang diberikan terlihat sejajar, bahkan untuk penderita kanker serviks yang diberikan pengobatan berupa transfusi PRC, operasi dan kemoterapi sekaligus transfusi PRC terlihat berhimpit sehingga mengindikasikan bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi pada faktor jenis pengobatan yang diberikan.

#### 5. Faktor Penyakit Penyerta ( $X_5$ )

Bentuk plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  penderita kanker serviks berdasarkan faktor apakah kanker serviks merupakan penyakit utama atau

penyakit penyerta ditunjukkan melalui Gambar 4.13. Warna merah menunjukkan plot penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta sedangkan warna biru menunjukkan plot penderita dengan kanker serviks sebagai penyakit utama. Dari gambar tersebut terlihat plot tersebut sejajar dari awal hingga akhir, hal tersebut mengindikasikan bahwa laju terjadinya kematian pada kedua kelompok penderita kanker serviks cenderung konstan dan tidak berubah bergantung waktu. Sehingga secara visual dapat disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* untuk faktor penyakit penyerta terpenuhi.

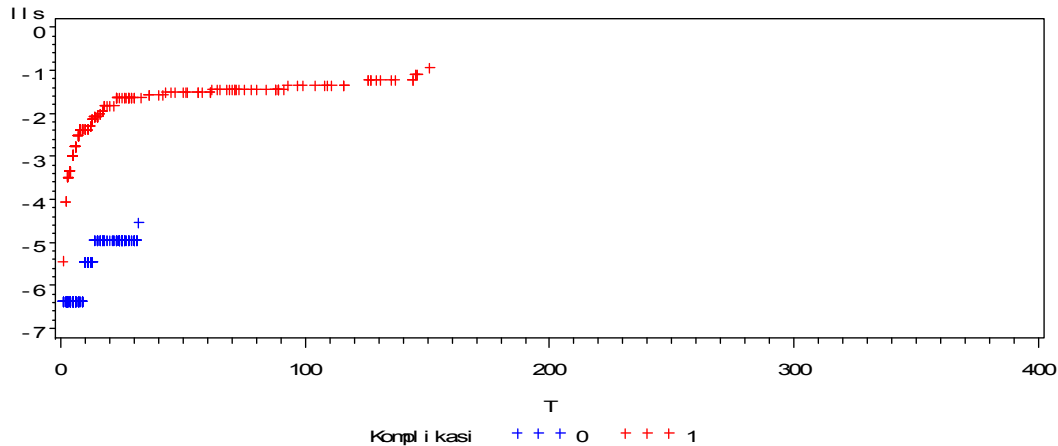


**Gambar 4.13** Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Penyakit Penyerta.

#### 6. Faktor Komplikasi ( $X_6$ )

Warna biru pada Gambar 4.14 di atas menunjukkan penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi sedangkan warna merah menunjukkan penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi. Berdasarkan gambar di atas dapat dilihat hingga hari ke 40 plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  untuk penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi cukup sejajar dengan plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  untuk penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi. Namun karena sedikitnya data maka tidak diketahui apakah selanjutnya akan tetap sejajar atau tidak. Sehingga secara visual disimpulkan bahwa asumsi *proportional hazard* terpenuhi

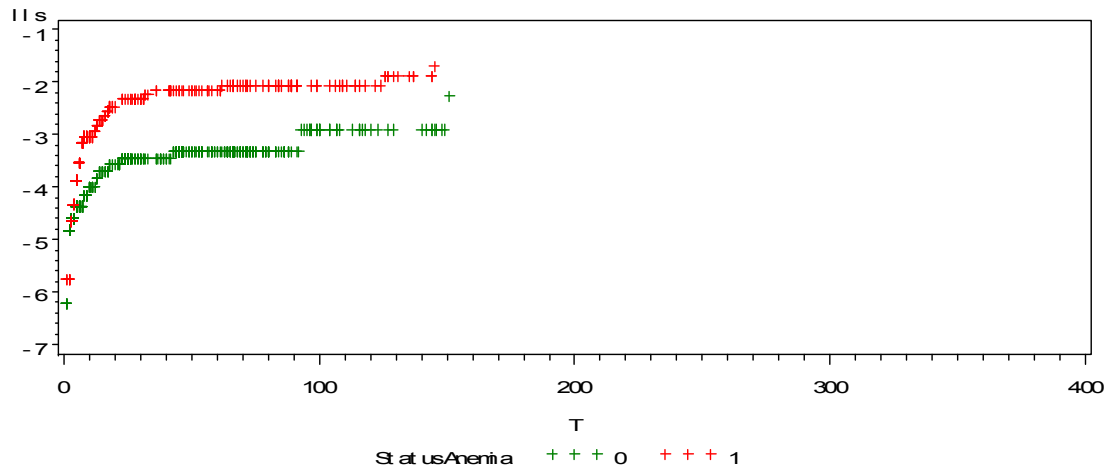
untuk faktor komplikasi. Berikut ini disajikan Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  terhadap waktu untuk faktor komplikasi.



**Gambar 4.14** Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Komplikasi

#### 7. Faktor Status Anemia ( $X_7$ )

Berikut ini merupakan plot  $\ln[-\ln S(t)]$  terhadap waktu untuk faktor status anemia. Gambar 4.15 merupakan plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  penderita kanker serviks berdasarkan status anemia yang dimiliki penderita kanker serviks. Berdasarkan gambar di atas dapat dilihat plot  $\ln(-\ln \hat{S}(t))$  terlihat sejajar. Hal ini mengindikasikan bahwa faktor status anemia yang diduga memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks memenuhi asumsi *proportional hazard*, yang berarti laju terjadinya kematian pada penderita kanker serviks baik yang mengalami anemia ataupun tidak mengalami anemia cenderung konstan.



Gambar 4.15 Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Status Anemia

#### 4.3.2 Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Dengan Metode *Goodness Of Fit*

Berdasarkan metode grafis, terdapat beberapa variabel yang sulit diamati secara visual apakah telah memenuhi asumsi *proportional hazard*. Untuk memperoleh keputusan yang lebih objektif, maka pemeriksaan asumsi *proportional hazard* dilanjutkan dengan uji *goodness of fit*.

Tabel 4.15 Hasil Uji *Goodness Of Fit*

Variabel	Korelasi	P(PH)	Keputusan
Usia ( $X_1$ )	0,01431	0,9302	Gagal Tolak $H_0$
Status Perkawinan ( $X_2$ )	0,33369	0,0354	Gagal Tolak $H_0$
Stadium ( $X_3$ )	0,87066	<0,0001	Tolak $H_0$
Jenis pengobatan ( $X_4$ )	0,12385	0,4464	Gagal Tolak $H_0$
Penyakit penyerta ( $X_5$ )	0,26500	0,0984	Gagal Tolak $H_0$
Komplikasi ( $X_6$ )	-0,32163	0,0430	Gagal Tolak $H_0$
Status anemia ( $X_7$ )	-0,13220	0,4161	Gagal Tolak $H_0$

Tabel 4.15 merupakan hasil uji *goodness of fit* untuk semua variabel independen. Dari Tabel tersebut dapat dilihat bahwa dengan  $\alpha=0,01$ , semua *p-value* lebih besar dari  $\alpha$  kecuali untuk variabel stadium. Artinya variabel stadium yang memberikan keputusan tolak  $H_0$  yang menunjukkan bahwa variabel tersebut

dependen terhadap waktu. Karena terdapat variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, maka dalam penelitian ini digunakan model cox stratifikasi untuk memodelkan data survival pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

#### 4.4 Pemodelan Regresi Cox Stratifikasi dengan Interaksi

Dalam pemodelan ini akan digunakan satu variabel stratifikasi yaitu stadium. Berikut merupakan hasil estimasi parameter model regresi Cox Stratifikasi dengan Interaksi.

**Tabel 4.16** Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi

Variabel	Estimasi	<i>p-value</i>
Usia	0.09315	0.1039
Status Perkawinan	15.69205	0,9989
Jenis Pengobatan	0.81461	0.1863
Penyakit Penyerta	0.58884	0.5269
Komplikasi	16.62982	0.9857
Status Anemia	-2.76986	0,0197
Stadium (0) × Usia	-2.50719	0,9958
Stadium (0) × Status Perkawinan	0	-
Stadium (0) × Jenis Pengobatan(2)	29.69255	0.9996
Stadium (0) × Jenis Pengobatan(3)	6.40827	0.9999
Stadium (0) × Jenis Pengobatan(4)	59.02752	0.9993
Stadium (0) × Penyakit Penyerta	7.69623	0.9999
Stadium (0) × Komplikasi	-42.26633	0.9970
Stadium (0) × Status Anemia	-15.36931	0.9998
Stadium (1) × Usia	0	-
Stadium (1) × Status Perkawinan	0	-
Stadium (1) × Jenis Pengobatan (2)	0	-
Stadium (1) × Jenis Pengobatan (3)	0	-
Stadium (1) × Jenis Pengobatan (4)	0	-
Stadium (1) × Penyakit Penyerta	0	-
Stadium (1) × Komplikasi	0	-
Stadium (1) × Status Anemia	0	-
Stadium (2) × Usia	-3.09204	0,9987
Stadium (2) × Status Perkawinan	-7.75693	1,0000
Stadium (2) × Jenis Pengobatan(2)	7.06757	0.9997



**Tabel 4.16** Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi (Lanjutan)

Variabel	Estimasi	<i>p-value</i>
Stadium (2) × Jenis Pengobatan(3)	10.40782	1,0000
Stadium (2) × Jenis Pengobatan(4)	-22.24982	0.9991
Stadium (2) × Penyakit Penyerta	-8.13785	0.9995
Stadium (2) × Komplikasi	22.37127	0.9998
Stadium (2) × Status Anemia	-12.66133	0.9996
Stadium (3) × Usia	-0.08579	0,1824
Stadium (3) × Status Perkawinan	0	-
Stadium (3) × Jenis Pengobatan(2)	0.18606	0.8685
Stadium (3) × Jenis Pengobatan(3)	0.37135	0,8076
Stadium (3) × Jenis Pengobatan(4)	-0.20756	0.9203
Stadium (3) × Penyakit Penyerta	-0.01449	0.9890
Stadium (3) × Komplikasi	-14.90121	0.9872
Stadium (3) × Status Anemia	2.28047	0.9980
Stadium (4) × Usia	0	0,1824
Stadium (4) × Status Perkawinan	0	-
Stadium (4) × Jenis Pengobatan(2)	1.96767	0.0483
Stadium (4) × Jenis Pengobatan(3)	0	-
Stadium (4) × Jenis Pengobatan(4)	0	-
Stadium (4) × Penyakit Penyerta	0	-
Stadium (4) × Komplikasi	0	-
Stadium (4) × Status Anemia	0	-
<b>LIKELIHOOD RATIO</b>	<b>70,0903</b>	<b>&lt;0.0001</b>

Berdasarkan Tabel 4.16 akan dilakukan pengujian estimasi parameter. *P-value* hasil uji parsial dapat dilihat di Tabel 4.16. Nilai ini dibandingkan dengan  $\alpha$  sebesar 1%. Hasil perbandingan menunjukkan bahwa semua *P-value* lebih besar dari  $\alpha$ . Bahkan nilainya mendekati satu dan ada beberapa nilai *P-value* yang tidak keluar. Sehingga diperoleh kesimpulan bahwa tidak ada satupun variabel independen yang signifikan. Hal ini disebabkan oleh tidak adanya interaksi antara variabel independen dengan variabel stratifikasi. Artinya stadium sebagai variabel stratifikasi tidak berinteraksi dengan variabel independen yang masuk model dalam

mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks. Sehingga model regresi Cox stratifikasi dengan interaksi tidak cocok untuk memodelkan data ketahanan hidup pasien kanker serviks. Karena hasil estimasi parameter model dengan interaksi tidak cocok untuk memodelkan data ketahanan hidup pasien kanker serviks.

#### 4.5 Pembentukan Model Cox Stratifikasi

Model cox stratifikasi adalah salah satu metode yang dapat digunakan untuk pemodelan data survival jika terdapat satu atau lebih variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Model cox stratifikasi didapatkan dengan memodifikasi model *cox proportional hazard*. Modifikasi dilakukan dengan mengontrol variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yaitu stadium. Pengontrolan dilakukan dengan cara menstratifikasi variabel stadium sebagai berikut.

$Z^*_1$ = stadium 0

$Z^*_2$ = stadium I

$Z^*_3$ = stadium II

$Z^*_4$ = stadium III

$Z^*_5$ = stadium IV

Adapun variabel yang dimasukkan ke dalam model adalah variabel-variabel yang memenuhi asumsi *proportional hazard*, yang meliputi.

$X_1$ = Usia

$X_2$ = StatusPerkawinan

$X_3$ = Jenis Pengobatan

$X_4$ = Penyakit Penyerta

$X_5$ = Komplikasi

$X_6$ = Status Anemia

Sebelum membentuk model cox stratifikasi terlebih dahulu dilakukan pengujian apakah terdapat interaksi atau tidak dalam model. Pengujian asumsi dilakukan terhadap variabel stratifikasi yaitu stadium dengan variabel-variabel yang masuk dalam model meliputi usia ( $X_1$ ), jenis pengobatan ( $X_3$ ), penyakit penyerta ( $X_4$ ),

komplikasi ( $X_5$ ), dan status anemia ( $X_6$ ). Adapun hasil pengujiannya akan disajikan dalam Tabel berikut.

**Tabel 4.17** Hasil Pengujian Interaksi

Model	-2ln L	AIC	<i>Likelihood Ratio</i>	df	<i>P-value</i>
Tanpa interaksi (R)	293,174	309,174	24,3823	24	0,22610
Interaksi (F)	268,792	326,792			

Berikut merupakan hipotesis dari uji likelihood ratio.

$H_0$  : tidak ada interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk dalam model

$H_1$  : terdapat interaksi antara variabel stratifikasi dengan variabel independen yang masuk dalam model

Dari Tabel 4.17, ditunjukkan bahwa dengan derajat bebas 24 diperoleh nilai statistik uji *likelihood ratio* sebesar 24,3823 dengan *p-value* 0,22610. Jika *p-value* dibandingkan dengan nilai  $\alpha$  yakni sebesar 0,01 maka akan lebih besar ( $0,22610 > 0,01$ ). Sehingga keputusannya adalah gagal tolak  $H_0$ , artinya bahwa tidak ada interaksi antara variabel stadium dengan variabel usia, jenis pengobatan, penyakit penyerta, komplikasi, dan status anemia.

#### 4.5.1 Estimasi Parameter dan Pengujian

Setelah diketahui bahwa tidak ada interaksi pada model berdasarkan hasil pengujian interaksi, langkah selanjutnya adalah membuat model cox stratifikasi untuk data waktu survival pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya tanpa interaksi. Berikut ini adalah hasil estimasi parameter model cox stratifikasi.

**Tabel 4.18** Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	<i>P-value</i>	Keputusan
Usia ( $X_1$ )	0,00821	0,1373	0,7110	Gagal tolak $H_0$
Status Perkawinan ( $X_2$ )	11,19645	0,0002	0,9899	Gagal tolak $H_0$
Jenis Pengobatan (2) ( $X_4$ )	1,01941	2,3567	0,1247	Gagal tolak $H_0$
Jenis Pengobatan (3) ( $X_4$ )	1,12245	3,1058	0,0780	Gagal tolak $H_0$

**Tabel 4.18** Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi (Lanjutan)

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	$P$ -value	Keputusan
Jenis Pengobatan (4) ( $X_4$ )	1,79898	6,0870	0,0136	Gagal tolak $H_0$
Penyakit Penyerta ( $X_5$ )	0,48743	1,4560	0,2276	Gagal tolak $H_0$
Komplikasi ( $X_6$ )	2,40471	17,4537	<0.000	Tolak $H_0$
Status Anemia ( $X_7$ )	-0,79853	2,1039	0,1469	Gagal tolak $H_0$
<b>LIKELIHOOD RATIO</b>		45,7080	<0,0001	Tolak $H_0$

Berdasarkan hasil estimasi parameter pada Tabel 4.18, diperoleh model cox stratifikasi tanpa interaksi adalah sebagai berikut.

Model Stadium 0

$$\begin{aligned} \hat{h}_1(t) = h_{01}(t) \exp( &0,00821usia \\ &+ 11,19645StatusPerkawinan \\ &+ 1,01941jenis\ pengobatan\ (2) \\ &+ 1,12245jenis\ pengobatan\ (3) \\ &+ 1,79898jenis\ pengobatan\ (4) \\ &+ 0,48743penyakit\ penyerta \\ &+ 2,40471komplikasi \\ &- 0,79853status\ anemia \end{aligned}$$

dengan  $g = 1, 2, \dots, 5$

Dari lima model stratifikasi yang terbentuk, langkah selanjutnya adalah melakukan uji serentak untuk mengetahui kesesuaian model. Uji serentak dapat dilakukan dengan melihat statistik uji *Likelihood Ratio* yakni sebesar 45,7080 dan dengan derajat bebas 8 diperoleh  $p$ -value sebesar <0,0001. Nilai  $p$ -value ini akan dibandingkan dengan nilai  $\alpha$  yakni sebesar 0,01. Karena  $p$ -value lebih kecil dari  $\alpha$  (<0,0001 < 0,01) maka uji ini menghasilkan keputusan tolak  $H_0$ . Berdasarkan keputusan ini, sehingga dapat disimpulkan bahwa minimal terdapat satu variabel yang berbeda signifikan atau berpengaruh dalam model cox stratifikasi yang terbentuk. Dengan kata lain, model cox stratifikasi

telah sesuai digunakan untuk memodelkan data survival pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Setelah pengujian serentak, model cox stratifikasi perlu dilakukan uji parsial untuk mengetahui variabel yang berpengaruh signifikan terhadap model. Dapat dilihat pada Tabel 4.18, bahwa *p-value* uji parsial untuk semua variabel kecuali komplikasi memiliki nilai yang lebih besar dari  $\alpha=0,01$ , sehingga gagal tolak  $H_0$ . Sedangkan *p-value* untuk variabel komplikasi adalah  $<0,0001$ . Nilai ini lebih kecil dari  $\alpha$  (0,01), sehingga tolak  $H_0$ . Hal ini menunjukkan pada uji parsial menghasilkan kesimpulan hanya variabel komplikasi yang berpengaruh terhadap model, dengan kata lain, komplikasi berpengaruh terhadap ketahanan hidup satu tahun (*one year survival rate*) pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Hal ini telah sesuai dengan teori kesehatan yang menyatakan bahwa ketahanan hidup kanker serviks salah satunya dipengaruhi oleh komplikasi atau penyebaran kanker serviks ke anggota tubuh lain.

#### 4.5.2 Interpretasi Model Cox Stratifikasi

Model cox stratifikasi yang terbentuk merupakan model tanpa interaksi, sehingga hanya memiliki satu nilai *hazard ratio*. Interpretasi model cox stratifikasi dilakukan dengan melihat nilai *hazard ratio* dari setiap variabel yang digunakan dalam pemodelan.

**Tabel 4.19** *Hazard Ratio* Model Cox Stratifikasi

<b>Variabel</b>	<b><i>Hazard Ratio</i></b>
Usia ( $X_1$ )	1,008
Status Perkawinan ( $X_2$ )	72871
Jenis Pengobatan (2) ( $X_4[2]$ )	2,772
Jenis Pengobatan (3) ( $X_4[2]$ )	3,072
Jenis Pengobatan (4) ( $X_4[2]$ )	6,043
Penyakit Penyerta ( $X_5$ )	1,628
Komplikasi ( $X_6$ )	11,075
Status Anemia ( $X_7$ )	0,450

Berdasarkan Tabel 4.19 dapat dilihat bahwa nilai *hazard ratio* untuk usia adalah 1,008. Artinya setiap penambahan satu tahun usia pasien kanker serviks, resiko untuk mengalami *event* atau meninggal juga akan meningkat satu kali. Nilai *hazard ratio* untuk variabel jenis pengobatan kategori 2 atau transfusi PRC adalah 2,772. Artinya dibandingkan dengan jenis pengobatan kategori 1 yaitu kemoterapi, pasien yang ditangani dengan transfusi PRC memiliki resiko untuk meninggal sebesar 2 kali. Untuk variabel jenis pengobatan kategori 3 yaitu operasi memiliki nilai *hazard ratio* sebesar 3,072. Nilai ini bermakna resiko pasien yang melakukan operasi memiliki resiko meninggal sebesar 3,072kali dibandingkan dengan pasien yang menjalani kemoterapi. Sedangkan nilai *hazard ratio* untuk jenis pengobatan kategori 4 yaitu kombinasi kemoterapi dan transfusi PRC adalah 6,043. Artinya dibandingkan dengan pasien yang menjalani kemoterapi, resiko pasien yang menjalani pengobatan kombinasi mengalami *event* atau meninggal adalah sebesar 6,043 kali yang mana dari nilai *hazard ratio* tersebut sesuai dengan tabulasi silang pada Tabel 4.4.

Nilai *hazard ratio* untuk variabel penyakit penyerta adalah 1,628 yang bermakna bahwa resiko pasien dengan kanker serviks sebagai penyakit penyerta untuk meninggal adalah sebesar 1,628 kali dibandingkan dengan kanker serviks sebagai penyakit utama. Hal ini sesuai dengan tabulasi silang pada Tabel 4.5 Untuk variabel komplikasi nilai *hazard ratio* adalah 11,075. Nilai ini bermakna pasien kanker serviks yang mengalami komplikasi memiliki resiko untuk meninggal 11,075 lebih besar dari pada pasien yang tidak mengalami komplikasi dimana hal ini sesuai dengan tabulasi silang pada Tabel 4.6. Nilai *hazard ratio* untuk variabel status anemia adalah 0,450. Artinya resiko pasien yang tidak anemia untuk mengalami *event* atau meninggal adalah  $1/0,450=2,222$  kali

dibanding pasien yang menderita anemia yang sesuai dengan tabulasi silang pada Tabel 4.7.

#### 4.6 Pembentukan Model Cox *Extended*

Metode regresi Cox *extended* adalah salah satu metode alternatif yang dapat digunakan jika asumsi *proportional hazard* tidak terpenuhi. Interaksi waktu yang digunakan adalah fungsi waktu yang berupa  $\ln(T)$  dan fungsi *heaviside*. Variabel stadium pada faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*, sehingga perlu diinteraksikan dengan waktu. Berikut akan dijelaskan model Cox *extended* dengan menggunakan fungsi waktu dan juga fungsi *heaviside*.

##### 4.6.1 Model Cox *Extended* dengan Fungsi Waktu

Model Cox *extended* dengan menggunakan fungsi waktu ( $g(t)$ ), menginteraksikan variabel stadium (4) yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dengan fungsi waktu yaitu  $\ln(T)$ . Variabel interaksi tersebut akan dimasukkan kedalam model Cox *extended* ketahanan hidup penderita kanker serviks. Estimasi parameter model Cox *extended* dengan fungsi waktu data ketahanan hidup kanker serviks adalah sebagai berikut.

**Tabel 4.20** Estimasi Parameter Model Cox *Extended* dengan Fungsi Waktu

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	P-value
Usia	0,00843	0.1412	0.7071
StatusPerkawinan	12,73229	0.0001	0.9932
Stadium (1)	-13,49963	0,0001	0,9906
Stadium (2)	-1,45811	0,9564	0,3281
Stadium (3)	0,32744	0,0358	0,8500
Stadium (4)	3,71053	3,2542	0,0712
Jenis Pengobatan (2)	1,10604	2,7855	0.0951
Jenis Pengobatan (3)	1,34140	4,4730	0.0344
Jenis Pengobatan (4)	1,89268	6.7061	0.0096
Penyakit Penyerta	0,45905	1.2781	0.2582
Komplikasi	2,48146	18,3198	<0,0001

**Tabel 4.20** Estimasi Parameter Model Cox *Extended* dengan Fungsi Waktu (Lanjutan)

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	P-value
Status Anemia	-0,82119	2.2790	0,1311
Stadium $\times \ln(T)$	-0.25961	1,9646	0,1610
<b>Likelihood Ratio</b>		131,0573	<0,0001

Pengujian serentak terhadap model dengan menggunakan *likelihood ratio* didapatkan *p-value* kurang dari 0,0001. Dengan menggunakan  $\alpha$  sebesar 0,01 didapatkan keputusan tolak  $H_0$  yang berarti minimal terdapat satu variabel dalam model yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks. Selanjutnya dilakukan pengujian parsial untuk mengetahui variabel mana yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks. Berdasarkan uji *chi-square*, diketahui variabel jenis pengobatan (4) dan komplikasi (1) signifikan memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

Model yang didapatkan adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned} \hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = & \hat{h}_0(t) \exp(0,00843 \text{ Usia} - 12,73229 \text{ tatusPerkawinan} \\ & - 13,49963 \text{ Stadium (1)} - 1,45811 \text{ Stadium (2)} \\ & + 0,32744 \text{ Stadium (3)} + 3,71053 \text{ Stadium (4)} \\ & + 1,10604 \text{ Jenis Pengobatan (2)} \\ & + 1,34140 \text{ Jenis Pengobatan (3)} \\ & + 1,89268 \text{ Jenis Pengobatan (4)} \\ & + 0,45905 \text{ Penyakit Penyerta (1)} \\ & + 2,48146 \text{ Komplikasi (1)} \\ & - 0,82119 \text{ Status Anemia (1)} - 0,25961 \text{ Stadium} \\ & \times \ln(T)) \end{aligned}$$

Setelah variabel yang tidak signifikan dikeluarkan dari model, estimasi parameter model Cox *extended* signifikan dengan interaksi fungsi waktu yang memengaruhi ketahanan hidup kanker serviks adalah sebagai berikut.



**Tabel 4.21** Estimasi Parameter Model Cox *Extended* Signifikan dengan Fungsi Waktu

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	$p$ -value
Jenis Pengobatan (4)	0,12141	0,0843	0,7716
Komplikasi	3,16097	35,5011	<0,0001
<b><i>Likelihood Ratio</i></b>		69,2926	<0,0001

Model baru Cox *extended* yang melibatkan variabel yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks adalah sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = \hat{h}_0(t) \exp(0,12141 \text{JenisPengobatan}(4) + 3,16097 \text{Komplikasi})$$

Menggunakan  $\alpha$  sebesar 0,01 maka diperoleh variabel jenis pengobatan (4) dan komplikasi (1) adalah variabel yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup satu tahun penderita kanker serviks di RSUD dr.Soetomo Surabaya. Seberapa besar variabel-variabel tersebut dapat memengaruhi ketahanan hidup kanker serviks dapat dilihat dari nilai *hazard ratio* masing-masing variable. Nilai *hazard ratio* dari penderita kanker serviks stadium yang berubah-ubah bergantung waktu dapat diketahui dengan menggunakan permisalan waktu. Tabel 4.22 menunjukkan nilai hazard ratio dari penderita kanker serviks pada waktu-waktu tertentu. Besar pengaruh variabel jenis pengobatan atau jenis pengobatan berupa kemoterapi sekaligus transfusi PRC dan adanya komplikasi terhadap probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks.

**Tabel 4.22** Hazard Ratio Variabel Signifikan

Variabel	<b><i>Hazard Ratio (<math>\widehat{HR}</math>)</i></b>
Jenis Pengobatan (4)	1,129
Komplikasi	23,593

Berdasarkan Tabel 4.22 dapat diketahui bahwa penderita kanker serviks yang mendapatkan jenis pengobatan kemoterapi dan transfusi PRC memiliki probabilitas meninggal karena kanker serviks 1 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks

yang menerima jenis pengobatan berupa kemoterapi saja. Sementara itu penderita kanker serviks yang mengalami komplikasi memiliki probabilitas meninggal karena kanker serviks 23 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks yang tidak mengalami komplikasi hal ini sesuai dengan tabulasi silang pada Tabel 4.6.

#### 4.6.2 Model Cox *Extended* dengan Fungsi *Heaviside*

Fungsi *heaviside* digunakan untuk mengakomodir perbedaan *hazard ratio* pada interval waktu yang berbeda. Jika dilihat dari kurva survival Kaplan-Meier berdasarkan stadium kanker serviks pada Gambar 4.4, kurva *survival* Kaplan-Meier kelompok penderita kanker serviks stadium IV turun cepat hingga hari ke-42. Namun setelah hari ke-42, kurva konstan hingga akhir penelitian, sehingga dicurigai *hazard ratio* penderita kanker serviks stadium IV sebelum hari ke 42 berbeda dengan *hazard ratio* penderita kanker serviks setelah hari ke 42 sehingga digunakan fungsi *heaviside* sebagai berikut

$$g(t) = \begin{cases} 1 & \text{jika } T < 42 \text{ hari} \\ 0 & \text{jika } T \geq 42 \text{ hari} \end{cases}$$

Estimasi parameter dan pengujian model Cox *extended* ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan menggunakan fungsi *heaviside* ditunjukkan pada Tabel 4.23.

**Tabel 4.23** Estimasi Parameter Model *Cox Extended* dengan Fungsi *Heaviside*

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	$p$ -value
Usia	0,00536	0,0619	0.8035
Status Perkawinan	11,54969	0,0001	0.9912
Jenis Pengobatan (2)	0,94134	2,1293	0.1445
Jenis Pengobatan (3)	1,25870	4,0493	0.0442
Jenis Pengobatan (4)	1,56403	4,7569	0.0292
Penyakit Penyerta	0.32074	0,6489	0,4205
Komplikasi	2,57851	20,2172	<0,0001

**Tabel 4.23** Estimasi Parameter Model Cox *Extended* dengan Fungsi *Heaviside* (Lanjutan)

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	$p$ -value
Status Anemia	-0.82919	2,5179	0,4245
Stadium $\times g(t)$ (HV1)	2,10892	31,6876	<0,0001
Stadium $\times g(t)$ (HV2)	2,52378	5,4581	0,0195
<b>Likelihood Ratio</b>		112,1782	<0,0001

Berdasarkan Tabel 4.23 model *Cox extended* ketahanan hidup penderita kanker serviks dengan fungsi *heaviside* adalah sebagai berikut.

$$\begin{aligned}\hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = & \hat{h}_0(t) \exp(0,00536usia \\ & + 11,54969Status\ Perkawinan \\ & + 0,94134jenis\ pengobatan\ (2) \\ & + 1,25870jenis\ pengobatan\ (3) \\ & + 1,56403jenis\ pengobatan\ (4) \\ & + 0,32074\ penyakit\ penyerta \\ & + 2,57851komplikasi \\ & - 0,82919Status\ anemia \\ & + 2,10892\ (stadium \times g(t)HV1) \\ & + 2,52378\ (stadium \times g(t)HV2)\end{aligned}$$

Pengujian serentak dengan menggunakan *likelihood ratio* mendapatkan  $p$ -value kurang dari 0,0001. Dengan menggunakan  $\alpha$  sebesar 0,01 didapatkan keputusan tolak  $H_0$  yang berarti minimal terdapat satu variabel yang berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup penderita kanker serviks.

Untuk mengetahui variabel mana yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks, maka dilakukan uji parsial dengan menggunakan uji *chi-square* dan didapatkan hasil dengan  $\alpha$  sebesar 0,01 variabel komplikasi dan  $(stadium \times g(t))$  signifikan memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks. Setelah mengetahui variabel mana saja yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup kanker serviks,

model yang tidak signifikan dikeluarkan dan dimodelkan kembali regresi Cox *extended* dengan hanya berisi variabel yang signifikan. Estimasi parameter model Cox *extended* baru yang hanya mengandung variabel yang signifikan ditunjukkan pada Tabel 4.24 sebagai berikut.

**Tabel 4.24** Estimasi Parameter Model Cox *Extended* Signifikan Fungsi *Heaviside*

Variabel	Estimasi Parameter	$W^2$	$p$ -value
Komplikasi	2,77965	26,9913	<0,0001
Stadium $\times g(t)$ (HV1)	1,96367	32,2548	<0,0001
<b><i>Likelihood Ratio</i></b>		100,2431	<0,0001

Berdasarkan Tabel 4.24 di atas, model *extended* Cox yang terdiri atas variabel yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup penderita kanker serviks adalah sebagai berikut.

$$\hat{h}(t, \mathbf{x}(t)) = \hat{h}_0(t) \exp(2,77965 \text{Komplikasi} + 1,96367 \text{ Stadium} \times g(t) \text{HV1})$$

Seluruh variabel pada Tabel 4.24 signifikan memengaruhi ketahanan hidup kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya pada taraf signifikansi 1%. Besarnya pengaruh variabel-variabel di atas terhadap probabilitas ketahanan hidup kanker serviks ditunjukkan dengan nilai *hazard ratio*. Tabel 4.25 di bawah ini merupakan nilai *hazard ratio* untuk variabel yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup kanker serviks. Berdasarkan Tabel tersebut dapat diketahui bahwa penderita kanker serviks yang memiliki komplikasi, memiliki probabilitas untuk meninggal karena kanker serviks 16 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks yang tidak memiliki komplikasi. Penderita kanker serviks stadium yang dapat bertahan hidup kurang dari 42 hari memiliki probabilitas untuk meninggal karena kanker serviks 7 kali lebih besar dibandingkan penderita kanker serviks stadium 0.

**Tabel 4.25** Hazard Ratio Model *Heaviside*

Variabel	Hazard Ratio ( $\widehat{HR}$ )
Komplikasi	16,113
Stadium $\times g(t)$ (HV1)	7,125

#### 4.6.3 Pemilihan Model Cox *Extended* Terbaik

Berdasarkan hasil analisis di atas terdapat dua model Cox *extended* yang terbentuk menggunakan data kasus kanker serviks di RSUD dr.Soetomo. Untuk mengetahui model mana yang lebih baik digunakan untuk memodelkan ketahanan hidup kanker serviks maka dilakukan perbandingan ukuran AIC model sebagai berikut.

**Tabel 4.26** Perbandingan Akurasi Model Cox *Extended*

Model Cox <i>Extended</i>	Nilai AIC
Fungsi Waktu	382,854
Fungsi <i>Heaviside</i>	395,734

Berdasarkan Tabel 4.26 nilai AIC untuk model Cox *extended* dengan fungsi waktu lebih kecil dari pada model Cox *extended* dengan fungsi *heaviside*. Sehingga model terbaik yang dapat digunakan untuk memodelkan probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr.Soetomo Surabaya adalah model Cox *extended* dengan fungsi waktu.

#### 4.7 Pemilihan Model Terbaik dari Model Cox Stratifikasi dan Cox *Extended*

Berdasarkan hasil analisis di atas terdapat empat model dari kedua metode yaitu Cox Stratifikasi dan Cox *Extended* yang terbentuk menggunakan data kasus kanker serviks di RSUD dr.Soetomo. Untuk mengetahui model mana yang lebih baik digunakan untuk memodelkan ketahanan hidup kanker serviks maka dilakukan perbandingan ukuran AIC model sebagai berikut.

**Tabel 4.27** Perbandingan Akurasi Model

Metode Cox Stratifikasi	Interaksi	317,428
	Tanpa Interaksi	309,174
Metode Cox <i>Extended</i>	Fungsi Waktu	382,854
	Fungsi <i>Heaviside</i>	395,734

Berdasarkan Tabel 4.27 nilai AIC untuk model Cox Stratifikasi dan Cox *Extended* didapatkan bahwa model terbaik yang dapat digunakan untuk memodelkan probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr.Soetomo Surabaya adalah dengan model tanpa interaksi pada metode Cox Stratifikasi.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil analisis pada data kasus kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya didapatkan beberapa kesimpulan sebagai berikut.

1. Berdasarkan hasil analisis kurva survival dengan menggunakan uji Log-Rank menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kurva survival pada variabel stadium, jenis pengobatan, dan komplikasi, akan tetapi pada variabel usia, status perkawinan, penyakit penyerta, dan status anemia tidak memiliki perbedaan pada kurva survival.
2. Berdasarkan hasil pemodelan cox stratifikasi diperoleh kesimpulan bahwa faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun (*one year survival rate*) pasien kanker serviks adalah komplikasi dan pada nilai AIC model Cox *extended* dengan fungsi waktu merupakan model terbaik yang digunakan untuk memodelkan ketahanan hidup kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya sedangkan dari model Cox Stratifikasi dan Cox *Extended* didapatkan bahwa model terbaik yang dapat digunakan untuk memodelkan probabilitas ketahanan hidup penderita kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya adalah dengan model tanpa interaksi pada Cox Stratifikasi.

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan hasil analisis serta kesimpulan yang didapatkan, terdapat beberapa hal yang disarankan untuk penelitian selanjutnya

1. Sebaiknya waktu penelitian diperpanjang sebab kanker serviks lebih efektif jika diukur selama lima tahun selama diagnosis, selain itu agar seluruh kelas / kelompok pada data terwakili.

2. Penambahan faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidup kanker serviks dari aspek kedokteran pada penelitian berikutnya dapat dipertimbangkan. Misalnya yang berkaitan dengan perkembangan sel kanker serviks.



## DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, N. A. (2016). *Regresi Cox Extend untuk Memodelkan Ketahanan Hidup Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya*. Tugas Akhir ITS.
- Aini, I. N. (2011). *Extended Cox Model Untuk Time Independent Covariate yang Tidak Memenuhi Asumsi Proportional Hazard Pada Model Cox Proportional Hazard*. Skripsi Universitas Indonesia.
- American Cancer Society. (2014). *Cancer Facts in Medical Research*. Atlanta: American Cancer Society.
- Astana, M. (2009). *Bersahabat dengan kanker: Panduan mengelola dan mengobati kanker*. Yogyakarta: Araska.
- Collett, D. (2003). *Modelling Survival Data in Medical Research*. 2nd ed. s.l. CRC Press.
- Cox, D. R., & Oakes, D. (1984). *Analysis of Survival Data*. London: Chapman and Hall.
- Datta, M. (2010). *Rujukan Cepat Obstetri & Ginekologi*. Jakarta: EGC.
- Gayatri, D. (2002). *Hubungan Stadium Dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien Kanker Serviks di RSUPN Cipto Mangun Kusumo dan RSK Dharmais*. Tesis UI.
- Inayati, K. D. (2015). *Analisis Survival pada Pasien Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Model Cox Stratifikasi*. Tugas Akhir ITS.
- International Agency for Research On Cancer. (2005). *IARC Handbooks of Cancer Prevention Vol 10. Dalam Cervix Cancer Screening*. Prancis: IARC press.
- Kleinbaum, D. G., & Klein, M. (2012). *Survival Analysis A Self Learning Text Third Edition*. New York: Springer.
- Komite Penanggulangan Kanker Indonesia. (2015). *Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks* from <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKServiks.pdf>. Diakses pada 21 Maret 2017.

- Lee, C. T. (1997). *Applied Survival Analysis*. New York: John Wiley and Sons Inc.
- Marjikoen, P. (2007). *Tumor Ganas Alat Genital*. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- Melva. (2008). *Faktor yang Mempengaruhi Kejadia Kanker Serviks*. <http://repository.usu.ac.id/bitstream/123456789/6778/1/09E00801.pdf> diakses pada 21 Maret 2017
- Rasjidi, I. (2012). *Kanker Serviks dan Penanganannya*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Ratnadita, A. (2011, September 14). *Penggunaan Alat Kontrasepsi*. Dipetik Januari 21, 2017, dari healthdetik.com: <URL : <https://health.detik.com/read/2011/09/14/134759/1722209/763/penggunaan-spiral-kb-bisa-kurangi-risiko-kanker-serviks>>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2008). *Management of Cervical Cancer A Natinal Clinic Guidline*. Skotlandia: SIGN.
- Suwiyoga. (2010). Beberapa Masalah Pap Smear Sebagai Alat Diagnosis Dini Kanker Serviks di Indonesia. *Journal Universitas Udayana*.
- WHO. (2013, Februari 2). *5 Definisi Penyakit Kanker Serviks Menurut WHO*. Diambil kembali dari <http://indowanita.com/5-definisi-penyakit-kanker-serviks-menurut-who/>
- Wijaya, A. A. (2015). *Analisis Survival pada Pasien Penderita Sindrome Koroner Akut di RSUD dr. Soetomo Surabaya Tahun 2013 Menggunakan Regresi Cox Proportional Hazard*. Tugas Akhir ITS.
- Wijayanti, R. (2014). *Perbandingan Analisis Regresi Cox dan Analisis Survival Bayesian pada Ketahanan Hidup Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya*. Tesis ITS.



## LAMPIRAN

**Lampiran 1.** Data Waktu Survival Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya beserta tujuh faktor yang diduga memengaruhinya

ID	T	d	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>
1	3	0	59	1	3	1	0	0	0
2	2	1	48	1	4	2	0	1	0
3	157	0	43	1	3	1	0	0	0
4	4	0	55	1	2	1	0	0	0
5	44	0	56	1	3	2	0	0	1
6	6	1	34	1	4	2	0	1	1
7	45	0	71	1	3	1	0	0	0
8	78	0	49	1	2	1	0	0	0
9	4	0	52	1	3	1	0	0	0
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
817	104	0	36	1	2	4	1	1	0

Keterangan Data :

T : Waktu Survival

d : Status Sensor (0 = tersensor dan 1 = meninggal)

X<sub>1</sub> : Usia

X<sub>2</sub> : Status Perkawinan (0 = Belum Menikah, 1 = Menikah)

X<sub>3</sub> : Stadium Kanker Serviks (0 = Stadium 0, 1 = Stadium 1, 2 = Stadium 2, 3 = Stadium 3, 4 = Stadium 4)

X<sub>4</sub> : Jenis Pengobatan (1 = Kemoterapi, 2 = Transfusi PRC, 3 = Operasi, 4 = Kemoterapi sekaligus Transfusi PRC).

X<sub>4,5</sub> : Penyakit Penyerta (0 = Penyakit Utama, 1 = Penyakit Penyerta).

X<sub>6</sub> : Komplikasi (0 = Tidak ada, 1 = ada)

X<sub>7</sub> : Status Anemia (0 = Tidak Anemia, 1 = Anemia).

**Lampiran 2.** *Syntax* SAS yang Digunakan untuk Membuat Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank.

1. Membuat Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Seluruh Faktor.

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM plots=(s);  
time T*d(0);  
run;
```

2. Membuat Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Status Perkawinan.

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM plots=(s);  
time T*d(0);  
strata StatusPerkawinan;  
run;
```

3. Membuat Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Variabel Stadium.

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM plots=(s);  
time T*d(0);  
strata Stadium;  
run;
```

4. Membuat Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Variabel Jenis Pengobatan.

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM plots=(s);  
time T*d(0);  
strata JenisPengobatan;  
run;
```

5. Membuat Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Variabel Penyakit Penyerta.

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM  
plots=(s);  
time T*d(0);  
strata PenyakitPenyerta;  
run;
```

6. Membuat Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Variabel Komplikasi

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM  
plots=(s);  
time T*d(0);  
strata Komplikasi;  
run;
```

7. Membuat Kurva Kaplan-Meier dan Uji Log-Rank Variabel Status Anemia.

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM  
plots=(s);  
time T*d(0);  
strata StatusAnemia;  
run;
```

### Lampiran 3. Syntax SAS Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Secara Grafik

#### 1. Faktor StatusPerkawinan

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM
outsurv=rabbit;
time T*d(0);
strata StatusPerkawinan;
run;
data bismilah;
set rabbit;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
proc gplot data=bismilah;
plot lls*T=StatusPerkawinan;
run;
```

#### 2. Faktor Stadium

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM
outsurv=rabbit;
time T*d(0);
strata Stadium; run;
data bismilah;
set rabbit;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=yellow;
symbol2 color=green;
symbol3 color=blue;
symbol4 color=red;
symbol5 color=black;
proc gplot data=bismilah;
plot lls*T=Stadium; run;
```

### 3. Faktor Jenis Pengobatan

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM
  outsurv=rabbit;
  time T*d(0);
  strata JenisPengobatan;
run;
data bismilah;
set rabbit;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=yellow;
symbol2 color=blue;
symbol3 color=red;
symbol4 color=black;
proc gplot data=bismilah;
plot lls*T=JenisPengobatan;
run;
```

### 4. Faktor Penyakit Penyerta

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM
  outsurv=rabbit;
  time T*d(0);
  strata PenyakitPenyerta;
run;
data bismilah;
set rabbit;
lls=log(-log(survival));
run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
proc gplot data=bismilah;
plot lls*T=PenyakitPenyerta;
run;
```



## 5. Faktor Komplikasi

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM
  outsurv=rabbit;
  time T*d(0);
  strata Komplikasi;
  run;
data bismilah;
  set rabbit;
  lls=log(-log(survival));
  run;
symbol1 color=blue;
symbol2 color=red;
proc gplot data=bismilah;
  plot lls*T=Komplikasi;
  run;
```

## 6. Faktor Status Anemia

```
proc lifetest data=work.bismillah method=KM
  outsurv=rabbit;
  time T*d(0);
  strata StatusAnemia;
  run;
data bismilah;
  set rabbit;
  lls=log(-log(survival));
  run;
symbol1 color=green;
symbol2 color=red;
proc gplot data=bismilah;
  plot lls*T=StatusAnemia;
  run;
```

**Lampiran 4.** *Syntax SAS Pengujian Asumsi Proportional Hazard Menggunakan Goodness of Fit.*

```
proc tphreg data=work.bismillah;  
class StatusPerkawinan Stadium JenisPengobatan  
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia/ref=first;  
model T*d(0)=Usia StatusPerkawinan Stadium  
JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi  
StatusAnemia;  
output out=resid ressch=RUsia RstatusPerkawinan  
Rstadium RjenisPengobatan RPenyakitPenyerta RKomplikasi  
RStatusAnemia;  
run;  
proc print data=resid; run;  
data events;  
set resid;  
if d=1;  
run;  
proc rank data=events out=ranked ties=mean;  
var T;  
ranks timerank;  
run;  
proc print data=ranked;run;  
proc corr data=ranked nosimple;  
var RUsia RstatusPerkawinan Rstadium RjenisPengobatan  
RPenyakitPenyerta RKomplikasi RStatusAnemia;  
with timerank;  
run;
```

### Lampiran 5. *Syntax* SAS Pemodelan Cox Stratifikasi tanpa Interaksi

```
proc tphreg data=work.bismillah;
class StatusPerkawinan JenisPengobatan PenyakitPenyerta
Komplikasi StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)= Usia StatusPerkawinan JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia;
strata Stadium;
run;
```

### Lampiran 6. *Syntax* SAS Pemodelan Cox Stratifikasi dengan Interaksi

```
proc phreg data=work.Bismillah;
model T*d(0)=Usia StatusPerkawinan JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia
S0_U S0_SP S0_JP2 S0_JP3 S0_JP4 S0_PP S0_K S0_SA
S1_U S1_SP S1_JP2 S1_JP3 S1_JP4 S1_PP S1_K S1_SA
S2_U S2_SP S2_JP2 S2_JP3 S2_JP4 S2_PP S2_K S2_SA
S3_U S3_SP S3_JP2 S3_JP3 S3_JP4 S3_PP S3_K S3_SA
S4_U S4_SP S4_JP2 S4_JP3 S4_JP4 S4_PP S4_K S4_SA;
STRATA Stadium;
S0_U=(Stadium=0)*Usia;
S0_SP=(Stadium=0)*StatusPerkawinan;
S0_JP2=(Stadium=0)*JenisPengobatan2;
S0_JP3=(Stadium=0)*JenisPengobatan3;
S0_JP4=(Stadium=0)*JenisPengobatan4;
S0_PP=(Stadium=0)*PenyakitPenyerta;
S0_K=(Stadium=0)*Komplikasi;
S0_SA=(Stadium=0)*StatusAnemia;
S1_U=(Stadium=1)*Usia;
S1_SP=(Stadium=1)*StatusPerkawinan;
S1_JP2=(Stadium=1)*JenisPengobatan2;
S1_JP3=(Stadium=1)*JenisPengobatan3;
S1_JP4=(Stadium=1)*JenisPengobatan4;
S1_PP=(Stadium=1)*PenyakitPenyerta;
S1_K=(Stadium=1)*Komplikasi;
```

```
S1_SA=(Stadium=1)*StatusAnemia;
S2_U=(Stadium=2)*Usia;
S2_SP=(Stadium=2)*StatusPerkawinan;
S2_JP2=(Stadium=2)*JenisPengobatan2;
S2_JP3=(Stadium=2)*JenisPengobatan3;
S2_JP4=(Stadium=2)*JenisPengobatan4;
S2_PP=(Stadium=2)*PenyakitPenyerta;
S2_K=(Stadium=2)*Komplikasi;
S2_SA=(Stadium=2)*StatusAnemia;
S3_U=(Stadium=3)*Usia;
S3_SP=(Stadium=3)*StatusPerkawinan;
S3_JP2=(Stadium=3)*JenisPengobatan2;
S3_JP3=(Stadium=3)*JenisPengobatan3;
S3_JP4=(Stadium=3)*JenisPengobatan4;
S3_PP=(Stadium=3)*PenyakitPenyerta;
S3_K=(Stadium=3)*Komplikasi;
S3_SA=(Stadium=3)*StatusAnemia;
S4_U=(Stadium=4)*Usia;
S4_SP=(Stadium=4)*StatusPerkawinan;
S4_JP2=(Stadium=4)*JenisPengobatan2;
S4_JP3=(Stadium=4)*JenisPengobatan3;
S4_JP4=(Stadium=4)*JenisPengobatan4;
S4_PP=(Stadium=4)*PenyakitPenyerta;
S4_K=(Stadium=4)*Komplikasi;
S4_SA=(Stadium=4)*StatusAnemia;
run;
```

## Lampiran 7. *Syntax* SAS Pengujian Interaksi Pada Model Cox Stratifikasi

```
data bismillah;
reduced =293.174;
full =268,792;
df=24;
p_value =1-probchi(reduced-full,df);
run;
proc print data=bismillah;
run;
```

## Lampiran 8. *Syntax* SAS Regresi Cox *Extended*

### 1. Menggunakan Fungsi Waktu

```
proc tphreg data=work.bismillah;
class StatusPerkawinan Stadium JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia StatusPerkawinan Stadium
JenisPengobatan PenyakitPenyerta Komplikasi
StatusAnemia logtstadium;
logtstadium=Stadium*log(T);
run;
```

### 2. Menggunakan Fungsi Waktu Variabel Signifikan

```
proc tphreg data=work.bismillah;
class JenisPengobatan4 Komplikasi/ref=first;
model T*d(0)=JenisPengobatan4 Komplikasi ;
run;
```

### 3. Menggunakan Fungsi *Heaviside*

```
proc tphreg data=work.bismillah;
class StatusPerkawinan Stadium JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia/ref=first;
model T*d(0)=Usia StatusPerkawinan JenisPengobatan
PenyakitPenyerta Komplikasi StatusAnemia HV1 HV2;
if T<42 then HV1=Stadium;else HV1=0;
if T>=42 then HV2=Stadium;else HV2=0;
run;
```

#### 4. Menggunakan Fungsi *Heaviside* Variabel Signifikan

```
proc tphreg data=work.bismillah;
class Stadium Komplikasi/ref=first;
model T*d(0)= Komplikasi HV1;
if T<42 then HV1=Stadium;else HV1=0;
run;
```

### Lampiran 9. Output SAS Uji Log-Rank

#### 1. Output Uji Log-Rank Faktor Status Perkawinan

The LIFETEST Procedure  
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	0.4240	1	0.5150
Wilcoxon	0.3559	1	0.5508
-2Log(LR)*	0.6916	1	0.4056

#### 2. Output Uji Log-Rank Faktor Stadium

The LIFETEST Procedure  
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	272.1655	4	<.0001
Wilcoxon	326.9115	4	<.0001
-2Log(LR)*	80.0769	4	<.0001

#### 3. Output Uji Log-Rank Faktor Jenis Pengobatan

The LIFETEST Procedure  
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata

Test of Equality over Strata

Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	15.7877	3	0.0013
Wilcoxon	12.8090	3	0.0051
-2Log(LR)	13.8625	3	0.0031

#### 4. Output Uji Log-Rank Faktor Penyakit Penyerta

The LIFETEST Procedure			
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata			
Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	4.5633	1	0.0327
Wilcoxon	4.6179	1	0.0316
-2Log(LR)	3.9319	1	0.0474

#### 5. Output Uji Log-Rank Faktor Komplikasi

The LIFETEST Procedure			
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata			
Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	77.5287	1	<.0001
Wilcoxon	66.6655	1	<.0001
-2Log(LR)	67.9102	1	<.0001

#### 6. Output Uji Log-Rank Faktor Status Anemia

The LIFETEST Procedure			
Testing Homogeneity of Survival Curves for T over Strata			
Test of Equality over Strata			
Test	Chi-Square	DF	Pr > Chi-Square
Log-Rank	9.7431	1	0.0018
Wilcoxon	8.0661	1	0.0045
-2Log(LR)	7.2250	1	0.0072

## Lampiran 10. Output Pengujian Asumsi *Proportional Hazard* Menggunakan Metode *Goodness Of Fit*

```

The CORR Procedure

1 With Variables:  timerank
11      Variables:  RUsia   RstatusPerkawinan RStadium1
                   RJenisPengobatan RJenisPengobatan3 RJenisPengobatan4
                   RPenyakitPenyerta RKomplikasi RStatusAnemia

Pearson Correlation Coefficients, N = 40
Prob > |r| under H0: Rho=0

      RUsia   RstatusPerkawinan   RStadium   RJenisPengobatan
timerank 0.01431      0.33369      0.870666   0.12385
Rank     0.9302      0,0354      <.0001     0.4464

Pearson Correlation Coefficients, N = 40
Prob > |r| under H0: Rho=0

      RPenyakit
      Penyerta      RKomplikasi      RStatus
                        Anemia
timerank 0.26500      -0.32163      -0.13220
Rank     0.0984      0.0430      0.4161

```



## Lampiran 11. Output SAS Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi tanpa Interaksi

2015 108		The SAS System		07:11 Thursday, June 2,	
The TPHREG Procedure					
Model Fit Statistics					
	Criterion	Without Covariates	With Covariates		
	-2 LOG L	338.882	293.174		
	AIC	338.882	309.174		
	SBC	338.882	322.685		
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0					
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq		
Likelihood Ratio	45.7080	8	<.0001		
Score	46.9673	8	<.0001		
Wald	31.6611	8	0.0001		
Type 3 Tests					
Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq		
Usia	1	0.1373	0.7110		
StatusPerkawinan	1	0.0002	0.9899		
JenisPengobatan	3	7.0705	0.0697		
PenyakitPenyerta	1	1.4560	0.2276		
Komplikasi	1	17.4573	<.0001		
StatusAnemia	1	2.1039	0.1469		
Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Usia	1	0.00821	0.02216	0.1373	0.7110
StatusPerkawinan 1	1	11.19645	887.26651	0.0002	0.9899
JenisPengobatan 2	1	1.01941	0.66404	2.3567	0.1247
JenisPengobatan 3	1	1.12245	0.63691	3.1058	0.0780
JenisPengobatan 4	1	1.79898	0.72917	6.0870	0.0136
PenyakitPenyerta 1	1	0.48743	0.40395	1.4560	0.2276
Komplikasi	1	2.40471	0.57554	17.4573	<.0001
StatusAnemia	1	-0.79853	0.55053	2.1039	0.1469
Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter		Hazard Ratio	Variable Label		
Usia		1.008	Usia		
StatusPerkawinan 1	1	72871.00	StatusPerkawinan 1		
JenisPengobatan 2	2	2.772	JenisPengobatan 2		
JenisPengobatan 3	3	3.072	JenisPengobatan 3		
JenisPengobatan 4	4	6.043	JenisPengobatan 4		
PenyakitPenyerta 1	1.628	PenyakitPenyerta 1			

Komplikasi	1	11.075	Komplikasi 1
StatusAnemia	1	0.450	StatusAnemia 1

## Lampiran 12. Output SAS Estimasi Parameter Model Cox Stratifikasi dengan Interaksi

Model Fit Statistics					
Criterion		Without Covariates		With Covariates	
-2 LOG L		338.882		268.792	
AIC		338.882		326.792	
SBC		338.882		375.769	
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0					
Test		Chi-Square	DF	Pr > ChiSq	
Likelihood Ratio		70.0903	29	<.0001	
Score		74.7082	29	<.0001	
Wald		31.4092	29	0.3464	
Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Usia	1	0.09315	0.05728	2.6450	0.1039
StatusPerkawinan	1	15.69205	11221	0.0000	0.9989
JenisPengobatan	1	0.81461	0.61640	1.7465	0.1863
PenyakitPenyerta	1	0.58884	0.93069	0.4003	0.5269
Komplikasi	1	16.62982	928.51187	0.0003	0.9857
StatusAnemia	1	-2.76986	1.18731	5.4423	0.0197
S0_U	1	-2.50719	471.84000	0.0000	0.9958
S0_SP	0	0	.	.	.
The SAS System 22:51 Tuesday, June 15, 2017 2					
The PHREG Procedure					
Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
S0_JP2	1	29.69255	63489	0.0000	0.9996
S0_JP3	1	6.40827	52917	0.0000	0.9999
S0_JP4	1	59.02752	67361	0.0000	0.9993
S0_PP	1	7.69623	46790	0.0000	0.9999
S0_K	1	-42.26633	11297	0.0000	0.9970

S0_SA	1	-15.36931	69955	0.0000	0.9998
S1_U	0	0	.	.	.
S1_SP	0	0	.	.	.
S1_JP2	0	0	.	.	.
S1_JP3	0	0	.	.	.
S1_JP4	0	0	.	.	.
S1_PP	0	0	.	.	.
S1_K	0	0	.	.	.
S1_SA	0	0	.	.	.
S2_U	1	-3.09204	1860	0.0000	0.9987
S2_SP	1	-7.75693	3974645	0.0000	1.0000
S2_JP2	1	7.06757	22016	0.0000	0.9997
S2_JP3	1	10.40782	1443902	0.0000	1.0000
S2_JP4	1	-22.24982	19990	0.0000	0.9991
S2_PP	1	-8.13785	13179	0.0000	0.9995
S2_K	1	22.37127	76811	0.0000	0.9998
S2_SA	1	-12.66133	24081	0.0000	0.9996
S3_U	1	-0.08579	0.06434	1.7780	0.1824
S3_SP	0	0	.	.	.
S3_JP2	1	0.18606	1.12358	0.0274	0.8685
S3_JP3	1	0.37135	1.52485	0.0593	0.8076
S3_JP4	1	-0.20756	2.07448	0.0100	0.9203
S3_PP	1	-0.01449	1.05255	0.0002	0.9890
S3_K	1	-14.90121	928.51207	0.0003	0.9872
S3_SA	1	2.28047	1.37827	2.7376	0.0980
S4_U	0	0	.	.	.
S4_SP	0	0	.	.	.
S4_JP2	1	1.96767	0.99661	3.8981	0.0483
S4_JP3	0	0	.	.	.
S4_JP4	0	0	.	.	.
S4_PP	0	0	.	.	.
S4_K	0	0	.	.	.
S4_SA	0	0	.	.	.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Hazard Ratio	Variable Label
Usia	1.098	Usia
StatusPerkawinan	6530863	StatusPerkawinan
JenisPengobatan	2.258	JenisPengobatan
PenyakitPenyerta	1.802	PenyakitPenyerta
Komplikasi	16681705	Komplikasi
StatusAnemia	0.063	StatusAnemia
S0_U	0.081	
S0_SP	.	
S0_JP2	7.858E12	
S0_JP3	606.841	
S0_JP4	4.318E25	

S0_SA	1	-15.36931	69955	0.0000	0.9998
S1_U	0	0	.	.	.
S1_SP	0	0	.	.	.
S1_JP2	0	0	.	.	.
S1_JP3	0	0	.	.	.
S1_JP4	0	0	.	.	.
S1_PP	0	0	.	.	.
S1_K	0	0	.	.	.
S1_SA	0	0	.	.	.
S2_U	1	-3.09204	1860	0.0000	0.9987
S2_SP	1	-7.75693	3974645	0.0000	1.0000
S2_JP2	1	7.06757	22016	0.0000	0.9997
S2_JP3	1	10.40782	1443902	0.0000	1.0000
S2_JP4	1	-22.24982	19990	0.0000	0.9991
S2_PP	1	-8.13785	13179	0.0000	0.9995
S2_K	1	22.37127	76811	0.0000	0.9998
S2_SA	1	-12.66133	24081	0.0000	0.9996
S3_U	1	-0.08579	0.06434	1.7780	0.1824
S3_SP	0	0	.	.	.
S3_JP2	1	0.18606	1.12358	0.0274	0.8685
S3_JP3	1	0.37135	1.52485	0.0593	0.8076
S3_JP4	1	-0.20756	2.07448	0.0100	0.9203
S3_PP	1	-0.01449	1.05255	0.0002	0.9890
S3_K	1	-14.90121	928.51207	0.0003	0.9872
S3_SA	1	2.28047	1.37827	2.7376	0.0980
S4_U	0	0	.	.	.
S4_SP	0	0	.	.	.
S4_JP2	1	1.96767	0.99661	3.8981	0.0483
S4_JP3	0	0	.	.	.
S4_JP4	0	0	.	.	.
S4_PP	0	0	.	.	.
S4_K	0	0	.	.	.
S4_SA	0	0	.	.	.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Hazard Ratio	Variable Label
Usia	1.098	Usia
StatusPerkawinan	6530863	StatusPerkawinan
JenisPengobatan	2.258	JenisPengobatan
PenyakitPenyerta	1.802	PenyakitPenyerta
Komplikasi	16681705	Komplikasi
StatusAnemia	0.063	StatusAnemia
S0_U	0.081	
S0_SP	.	
S0_JP2	7.858E12	
S0_JP3	606.841	
S0_JP4	4.318E25	

The SAS System      22:51 Tuesday, June 15, 2017      3		
The PHREG Procedure		
Analysis of Maximum Likelihood Estimates		
Variable	Hazard Ratio	Variable Label
S0_PP	2200.041	
S0_K	0.000	
S0_SA	0.000	
S1_U	.	
S1_SP	.	
S1_JP2	.	
S1_JP3	.	
S1_JP4	.	
S1_PP	.	
S1_K	.	
S1_SA	.	
S2_U	0.045	
S2_SP	0.000	
S2_JP2	1173.294	
S2_JP3	33117.65	
S2_JP4	0.000	
S2_PP	0.000	
S2_K	5.1966E9	
S2_SA	0.000	
S3_U	0.918	
S3_SP	.	
S3_JP2	1.204	
S3_JP3	1.450	
S3_JP4	0.813	
S3_PP	0.986	
S3_K	0.000	
S3_SA	9.781	
S4_U	.	
S4_SP	.	
S4_JP2	7.154	
S4_JP3	.	
S4_JP4	.	
S4_PP	.	
S4_K	.	
S4_SA	.	

**Lampiran 13.** *Output* SAS Uji Interaksi Pada Model Cox Stratifikasi

Obs	reduced	full	df	p_value
1	293.174	268.792	24	0.22610

# **Lampiran 14. Output Model Cox *Extended* Menggunakan Fungsi Waktu (Seluruh Variabel)**

Model Fit Statistics					
Criterion		Without Covariates		With Covariates	
-2 LOG L		487.912		356.854	
AIC		487.912		382.854	
SBC		487.912		404.810	
The SAS System 21:50 Sunday, June 13, 2017 2					
The TPHREG Procedure					
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0					
Test		Chi-Square	DF	Pr > ChiSq	
Likelihood Ratio		131.0573	13	<.0001	
Score		329.0722	13	<.0001	
Wald		101.6319	13	<.0001	
Type 3 Tests					
Effect		DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq	
Usia		1	0.1412	0.7071	
StatusPerkawinan		1	0.0001	0.9932	
Stadium		4	50.9627	<.0001	
JenisPengobatan		3	8.2117	0.0418	
PenyakitPenyerta		1	1.2781	0.2582	
Komplikasi		1	18.3198	<.0001	
StatusAnemia		1	2.2790	0.1311	
logtstadium		1	1.9646	0.1610	
Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Usia	1	0.00843	0.02243	0.1412	0.7071
StatusPerkawinan 1	1	12.73229	1484	0.0001	0.9932
Stadium 1	1	-13.49963	1142	0.0001	0.9906
Stadium 2	1	-1.45811	1.49098	0.9564	0.3281
Stadium 3	1	0.32744	1.73119	0.0358	0.8500
Stadium 4	1	3.71053	2.05689	3.2542	0.0712
JenisPengobatan 2	1	1.10604	0.66270	2.7855	0.0951
JenisPengobatan 3	1	1.34140	0.63424	4.4730	0.0344
JenisPengobatan 4	1	1.89268	0.73087	6.7061	0.0096
PenyakitPenyerta 1	1	0.45905	0.40605	1.2781	0.2582

Komplikasi	1	1	2.48146	0.57976	18.3198	<.0001
StatusAnemia	1	1	-0.82119	0.54397	2.2790	0.1311

#### Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter		Hazard Ratio	Variable Label
Usia		1.008	Usia
StatusPerkawinan	1	338504.4	StatusPerkawinan 1
Stadium	1	0.000	Stadium 1
Stadium	2	0.233	Stadium 2
Stadium	3	1.387	Stadium 3
Stadium	4	40.876	Stadium 4
JenisPengobatan	2	3.022	JenisPengobatan 2
JenisPengobatan	3	3.824	JenisPengobatan 3
JenisPengobatan	4	6.637	JenisPengobatan 4
PenyakitPenyerta	1	1.583	PenyakitPenyerta 1
Komplikasi	1	11.959	Komplikasi 1
StatusAnemia	1	0.440	StatusAnemia 1

The SAS System 21:50 Sunday, June 13, 2017 3

#### The TPHREG Procedure

#### Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
logtstadium	1	-0.25961	0.18522	1.9646	0.1610

#### Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	Hazard Ratio	Variable Label
logtstadium	0.771	

## Lampiran 15. *Output Model Cox Extended* Menggunakan Fungsi Waktu (Variabel Signifikan)

Model Fit Statistics					
Criterion		Without Covariates		With Covariates	
-2 LOG L		487.912		418.619	
AIC		487.912		422.619	
SBC		487.912		425.997	
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0					
Test		Chi-Square	DF	Pr > ChiSq	
Likelihood Ratio		69.2926	2	<.0001	
Score		77.5669	2	<.0001	
Wald		36.2544	2	<.0001	
Type 3 Tests					
Effect		DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq	
JenisPengobatan4	1		0.0843	0.7716	
Komplikasi	1		35.5011	<.0001	
The SAS System 22:39 Sunday, June 13, 2017 2					
The TPHREG Procedure					
Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
JenisPengobatan4 1	1	0.12141	0.41825	0.0843	0.7716
Komplikasi 1	1	3.16097	0.53052	35.5011	<.0001
Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter		Hazard Ratio	Variable Label		
JenisPengobatan4 1		1.129	JenisPengobatan4 1		
Komplikasi 1		23.593	Komplikasi 1		



## Lampiran 16. *Output Model Cox Extended Menggunakan Fungsi Heaviside*

Model Fit Statistics					
Criterion		Without Covariates		With Covariates	
-2 LOG L		487.912		375.734	
AIC		487.912		395.734	
SBC		487.912		412.622	
The SAS System 22:39 Sunday, June 13, 2017 6					
The TPHREG Procedure					
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0					
Test		Chi-Square	DF	Pr > ChiSq	
Likelihood Ratio		112.1782	10	<.0001	
Score		114.2458	10	<.0001	
Wald		78.3430	10	<.0001	
Type 3 Tests					
Effect		DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq	
Usia		1	0.0619	0.8035	
StatusPerkawinan		1	0.0001	0.9912	
JenisPengobatan		3	6.3540	0.0956	
PenyakitPenyerta		1	0.6489	0.4205	
Komplikasi		1	20.2172	<.0001	
StatusAnemia		1	2.5179	0.1126	
HV1		1	31.6876	<.0001	
HV2		1	5.4581	0.0195	
Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq
Usia	1	0.00536	0.02155	0.0619	0.8035
StatusPerkawinan 1	1	11.54969	1051	0.0001	0.9912
JenisPengobatan 2	1	0.94134	0.64511	2.1293	0.1445
JenisPengobatan 3	1	1.25870	0.62551	4.0493	0.0442
JenisPengobatan 4	1	1.56403	0.71710	4.7569	0.0292
PenyakitPenyerta 1	1	0.32074	0.39818	0.6489	0.4205
Komplikasi 1	1	2.57851	0.57347	20.2172	<.0001
StatusAnemia 1	1	-0.82919	0.52256	2.5179	0.1126
HV1	1	2.10892	0.37464	31.6876	<.0001
HV2	1	2.52378	1.08027	5.4581	0.0195

Analysis of Maximum Likelihood Estimates		
Parameter	Hazard Ratio	Variable Label
Usia	1.005	Usia
StatusPerkawinan 1	103744.5	StatusPerkawinan 1
JenisPengobatan 2	2.563	JenisPengobatan 2
JenisPengobatan 3	3.521	JenisPengobatan 3
JenisPengobatan 4	4.778	JenisPengobatan 4
PenyakitPenyerta 1	1.378	PenyakitPenyerta 1
Komplikasi 1	13.177	Komplikasi 1
StatusAnemia 1	0.436	StatusAnemia 1
HV1	8.239	
HV2	12.476	

**Lampiran 17. Output Model Cox *Extended* Menggunakan Fungsi Heaviside (Variabel Signifikan)**

Model Fit Statistics			
Criterion	Without Covariates	With Covariates	
-2 LOG L	487.912	387.669	
AIC	487.912	391.669	
SBC	487.912	395.046	
Testing Global Null Hypothesis: BETA=0			
Test	Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
Likelihood Ratio	100.2431	2	<.0001
Score	99.6929	2	<.0001
Wald	70.0218	2	<.0001
Type 3 Tests			
Effect	DF	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Komplikasi	1	26.9913	<.0001
HV1	1	32.2548	<.0001

The SAS System						
21:50 Monday, June 14, 2017						
2						
The TPHREG Procedure						
Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Variable Ratio Label
Komplikasi 1	1	2.77965	0.53503	26.9913	<.0001	16.113 Komplikasi 1
HV1	1	1.96367	0.34576	32.2548	<.0001	7.125

## Lampiran 18. Surat Pernyataan Data Sekunder

### SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini, mahasiswa Departemen Statistika FMIPA ITS:

Nama : Nurike Riyandianci

NRP : 1313100011

menyatakan bahwa data yang digunakan dalam Tugas Akhir/Thesis ini merupakan data sekunder yang diambil dari penelitian/ buku/ Tugas Akhir/ Thesis/ publikasi lainnya yaitu :

Judul : Analisis Survival dengan Pendekatan Multivariate Adaptive Regression Spline Studi Kasus : Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Oleh : Rachima Dita Respita

Tahun : 2017

Yang merupakan bagian dari penelitian :

Judul : Predicting Survival Of Cervical Cancer Based On Support Vector Machine and Bayesian Survival Analysis

Oleh : Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D

Tahun : 2017

Keterangan : Rekam Medis Pasien Kanker Serviks Rawat Inap RSUD Dr. Soetomo Surabaya Tahun 2014.

Surat Pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya. Apabila terdapat pemalsuan data maka saya siap menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Mengetahui,  
Pembimbing Tugas Akhir



(Santi Wulan Purnami, M.Si, Ph.D)  
NIP. 19720923 199803 2 001



Surabaya, 17 Juli 2017  
Mahasiswa



(Nurike Riyandianci)  
NRP. 1313100011

# Lampiran 19. Kode Etik RSUD dr. SOETOMO Surabaya

PL/11/2019

**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIDAN ETIK  
(\* ETHICAL CLEARANCE \*)**

ETG / Pake-SKE / N / 3454

KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI SECARA SIKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL :

" Analisis Survival dengan Pendekatan Multivariate Adaptive Regression Splines Model Kasus : Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya "

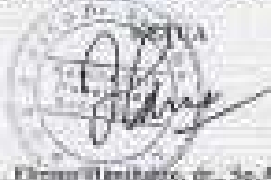
**PENELITI UTAMA :** Rochana Dita Rongka

**PENELITI LAIN :** 1. I. Sudi Wulan Purnama, M. Si, Ph. D  
2. Prof. Dr. Drs. I Nyoman Budiantara, MSc

**UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN :** RSUD Dr. Soetomo Surabaya

**DINYATAKAN LAID ETIK**

SURABAYA, 30 OCT 2019



**Dr. Chandra Hidayat, dr., Sp. An, KIC, KAD**  
NIP. 09511907 197903 1 002

## BIODATA PENULIS



Penulis dengan nama lengkap Nurike Riyandianci, lahir di Tulungagung 6 November 1994. Anak Pertama dari Agus Priyanto dan Sri Sumardiyani serta kakak dari Fauzan Algani. Selama hidupnya, penulis mulai menempuh pendidikan di TK Al Irsyad Madiun pada tahun 1999-2001, SDN 01 Kartoharjo pada tahun 2001-2007, SMPN 1 Madiun tahun 2007-2010, SMAN 2 Madiun tahun 2010-2013. Setelah lulus SMA, penulis melanjutkan study S1 di departemen Statistika ITS pada tahun 2013. Selama kuliah, penulis aktif di berbagai organisasi. Pada tahun kedua perkuliahannya, penulis bergabung menjadi Staff Departemen Perekonomian BEM FMIPA ITS dan staff Dana Usaha FORSIS ITS 14/15. Di tahun ketiganya, penulis diamanahi sebagai Ketua Divisi Fundraising departemen Perekonomian BEM FMIPA ITS 15/16. Selain itu penulis juga aktif di kepanitiaan, sie acara PRS 2015. Penulis juga sempat aktif di Forum Mahasiswa Madiun Surabaya (FORMAD Surabaya). Pencapaian penulis dalam akademik setelah pendidikan selama 4 tahun mampu menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul Analisis Survival Pada Pasien Penderita Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya Menggunakan *Stratified Cox* dan *Extended Cox*” Untuk informasi maupun saran dari Tugas Akhir ini, pembaca dapat menghubungi penulis di nomor 089675573534, email : [nurike.algani16@gmail.com](mailto:nurike.algani16@gmail.com) atau facebook penulis yaitu Nurike Riyandianci.

*( Halaman ini sengaja dikosongkan )*